Aus der Universitäts-Kinderklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. F. Linneweh

Über das nephrotische Syndrom im Kindesalter unter besonderer Berücksichtigung der Protein-Clearance und der Therapie-Erfolge

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Wilfried Fischer
aus Hemer/Westfalen

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Universitäts-Kinderklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. F. Linneweh

Über das nephrotische Syndrom im Kindesalter unter besonderer Berücksichtigung der Protein-Clearance und der Therapie-Erfolge

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Wilfried Fischer
aus Hemer / Westfalen

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 21. Juli 1969
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof.Dr.rer.nat.P.Karlson
Referent: Prof.Dr.med. Fr. Linneweh
Correferent: Prof.Dr.med. J. Dittrich

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	HISTORISCHE DATEN	1
II.	ZUR PATOGENESE DER KARDINALSYMPTOME DES NEPHROTISCHEN SYNDROMS	1
	1. Proteinurie (einschließlich der pathologisch-anatomischen Nierenveränderungen) .	1
	2. Oedeme	
	3. Hypoproteinaemie	9
	4. Dysproteinaemie	9
	5. Hyperlipaemie	1o
III.	KRITISCHE BETRACHTUNG DER KLINISCHEN UND CHEMISCHEN BEFUNDE UNSERER PATIENTEN MIT NEPHROTISCHEM SYNDROM VON 1955 BIS ANFANG 1968	11
IV.	BEITRAG ZUR DIFFERENTIALDIAGNOSE UND PROGNOSE DES NEPHROTISCHEN SYNDROMS	4o
	Protein-Clearance	4o
V.	BEITRAG ZUR ÄTIOLOGIE DES NEPHROTISCHEN SYNDROMS	69
VI.	KRITISCHE BETRACHTUNG VON THERAPIE UND VERLAUF DES NEPHROTISCHEN SYNDROMS IM KINDESALTER . .	7o
VII.	ZUSAMMENFASSUNG	86
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	9o

I. HISTORISCHE DATEN

Im Jahre 1905 wurde erstmals von F. von MÜLLER der Begriff Nephrose geprägt und als eine nicht entzündliche degenerative tubuläre Nierenerkrankung definiert. 1910 wurde von O. MUNK das Wort Lipoidnephrose eingeführt. 1914 trennten VOLHARD und FAHR die glomerulären Affektionen (Nephritiden) von den degenerativen tubulären Erkrankungen ab, die sie Nephrosen nannten. EPSTEIN beschrieb 1917 als primäre Noxe der Nephrose eine Eiweißstoffwechselstörung. LÖWENTHAL hingegen vermutete 1926 als primäre Noxe eine Fettstoffwechselstörung. BELL 1929 und RANDERATH 1936 erkannten als erste, daß die Störung bei der Nephrose primär im Glomerulum liege und die tubulären Läsionen sekundär durch Resorption abnormer, filtrierter Bestandteile entstehen.

II. ZUR PATHOGENESE DER KARDINALSYMPTOME DES NEPHROTISCHEN SYNDROMS

1. Proteinurie

RANDERATH (s.o.) erkannte schon damals richtig, daß die Proteinurie Folge einer Permeabilitätsstörung der Glomerulummembranen sei. Es kann heute nicht mehr bezweifelt werden, daß die im Harn nachgewiesenen Proteine aus dem Blutplasma stammen: GITLIN und JANEWAY (1952) zeigten immunologisch die Identität des Albumins in Harn und Serum. Durch Injektion von Evans-blue, das stark an Albumine gebunden wird, konnten SELLERS und Mitarbeiter eine tubuläre Rückresorption von Eiweißkörpern wahrscheinlich machen, da die markierten Proteine bereits 90 Minuten nach Injektion in den Zellen des proximalen Tubulus nachweisbar waren.

OLIVER et al. (1954) nehmen an, daß die Tubuli zunächst versuchen, einer Proteinurie durch gesteigerte Rückresorption entgegenzuwirken. Nachdem ihre Kapazität erreicht ist (morphologisch erkennbar an der Tröpfchenbildung), scheinen sie die massive Proteinurie nicht mehr verhindern zu können. D.h., es gibt auch für die Proteine ähnlich wie bei Glucose und Phosphaten ein tubuläres Resorptionsmaximum (GOVAERTS und LAMBERT, GREGOIRE und Mitarbeiter). Wie durch direkte Messungen gezeigt worden ist, beträgt die Eiweißkonzentration im glomerulären Filtrat normalerweise nicht mehr als 2o-3omg%, d.i. weniger als ein 2/100 der Plasmakonzentration. Da nach Homer SMITH und anderen Physiologen anzunehmen ist, daß das menschliche Glomerulumfiltrat täglich ca. 170 Liter Flüssigkeit ausmacht, läßt sich errechnen, daß die Gesamtmenge Eiweiß, welche täglich im Glomerulum ausgeschieden wird, normalerweise höchstens 35-5og beträgt. Da, wie ADDIS gezeigt hat, täglich nur bis zu 6omg Eiweiß mit dem Harn ausgeschieden werden, ist zu schließen, daß das im Glomerulum abfiltrierte Eiweiß fast vollständig rückresorbiert wird, die Tubuli also bis zu 2o-3omg% des Filtrats oder eine Gesamtmenge von 35-5og Eiweiß täglich rückresorbieren können. Der Ort dieser als Athrocytose bekannten Rückresorption ist in der proximalen Windung zu suchen. Dies ist auch der Ort, wo bei stärkerer Proteinurie rückresorbiertes Eiweiß in der Form von hyalinen Tropfen abgelagert wird. Von CHINARD und Mitarbeiter (1954) besonders konnte nachgewiesen werden mittels Messung der glomerulären Filtrationsrate und der Ausscheidung künstlich zugeführten konzentrierten menschlichen Serumalbumins, daß die Eiweißausscheidung durch das Glomerulum bei Nephrose 4 - 8 mal so groß ist wie unter normalen Bedingungen.

Im Mittelpunkt des pathogenetischen Geschehens beim n.S. stehen die Läsionen der Glomerula, mehr oder weniger alle Einzelsymptome lassen sich als ihre Folgen ableiten. Pathologisch-anatomische Einteilung der Nephroseformen (18):

A) Reine Form

B) Mischformen:

a) extramembranöse Glomerulonephritis
gleich chronisch membranöse Glomerulitis (BELL 1950)
b) membranoproliferative Glomerulonephritis
c) lobuläre Glomerulonephritis
d) epithelioproliferative Glomerulonephritis.

Die Prognose der einzelnen Mischformen ist unterschiedlich zu beurteilen: a) hat die beste und b) die schlechteste Prognose.

Jede der genannten Formen besitzt ein charakteristisches histologisches Bild. Bei der reinen Form sind die Podocyten der epithelialen Zellen durch Verschmelzung und Ausbreitung verwischt. Die äußere Wand der Basalmembran ist jetzt mit einer dünnen Cytoplasmalamelle der epithelialen Zellen tapeziert, einer Lamelle, die kontinuierlich ist oder aber seltene Unterbrüche aufweist. An der normalerweise glatten Oberfläche der epithelialen Zellen entstehen kleine zottenartige Unebenheiten, das sind cytoplasmatische Fortsätze mit einem Durchmesser von 300-500Å und von veränderlicher Länge. Das Cytoplasma der epithelialen Zellen ist abnorm reich an Ribosomen. Häufig treten große Vacuolen auf mit flockigem Präcipitat. Diese aufgeführten Veränderungen sind jedoch nicht spezifisch für das n.S., man findet sie auch bei anderen Nephropathien, die mit Proteinurie einhergehen, d.h., es ist eine bedingte Veränderung. Mit anderen Worten, es lassen sich bei der reinen

Lipoidnephrose histologisch keine wesentlichen Veränderungen an den Glomerula feststellen.

Ganz anders sieht es bei den Mischformen aus. Bei a) (s.o.) sind die Kapillarwände der Glomerulumkapillaren diffus verdickt, jedoch fehlt jede Zellproliferation. Bei b) (s.o.) findet man einen generalisierten glomerulären Befall. Im Vordergrund steht die Proliferation der endocapillären Zellen mit diffuser starker Verdickung der Glomerulumcapillarwände. Bei der lobulären Glomerulonephritis (ALLEN) findet sich ein generalisierter glomerulärer Befall mit Volumenvermehrung der Glomerula, eine Hyperplasie vorwiegend der endocapillären Zellen und außerdem sind zahlreiche polynucleäre Leukozyten nachweisbar. Bei d) bestehen die Veränderungen an den epithelialen Zellen des visceralen und des parietalen Blattes der Bowmanschen Kapsel.

FARQUHAR (1960) und THOENES (1965) konnten wahrscheinlich machen, daß die Basalmembran das entscheidende Filter bei der Ultrafiltration ist. Nachdem BRUCHHAUSEN, MERKER (1965) eine Methode zur Isolierung renaler Basalmembranen entwickelt hatten, ist es möglich geworden, eine Aussage über die Porengröße zu machen.

1966 konnte GEKLE et al. den Beweis der Filterwirkung der Basalmembran an isolierten Basalmembranen aus der Nierenrinde gesunder und nephrotischer Ratten (Aminonucleosidnephrose) erbringen. Auf Grund der Verteilung verschieden großer Moleküle in der Basalmembran ließ sich zeigen, daß sie tatsächlich eine porenhaltige Membran mit Siebfunktion ist. Die Poren sind bei der Aminonucleosidnephrose deutlich größer als in der normalen Basalmembran.

KÖRTGE et al. (1961, 1962), DUBACH (1962) haben gezeigt, daß die Veränderungen bei der Aminonucleosid-Nephrose der Ratte den Veränderungen beim n.S. des Menschen entsprechen. Sie nehmen daher an, daß die Proteinurie beim n.S. des Menschen ebenfalls weitgehend auf einer Porenvergrößerung in der Basalmembran beruht.

Die normale Glomerulummembran besitzt eine selektive und auf verschieden große Moleküle sehr genau abgestimmte Durchlässigkeit: Dextran mit einem MG bis zu 7ooo passiert die Glomerulummembran zu 1oo%, d.h., es wird zusammen mit H2O filtriert. Mit zunehmender Größe des Moleküls wird die Filtrationsrate geringer; bei einem MG von 4oooo (α1-saures-Glykoprotein) beträgt sie nur noch etwa 5%, größere Moleküle werden ganz zurückgehalten.

Beim n.S. ist nun auf Grund der erhöhten Durchlässigkeit und Abnahme der Selektivität die Eiweißausscheidung erheblich gesteigert. Selbst Makromoleküle wie die Lipoproteine und Makroglobuline können je nach Art der Nephroseform im Harn nachgewiesen werden (s.u.).

2. Oedeme

Als Folge des renalen Proteinverlustes verarmt das Blutplasma an makromolekularen Substanzen und zwar hauptsächlich an Albumin (s. Abb.1). Bei unseren Nachuntersuchungen bestand das im Urin ausgeschiedene Eiweiß zu 79% (66-92%) aus Albumin.

Patient	Albumin	α_1	α_2	β	γ
S.B.	75	8	1o		7
H.D.	92	85 3		15 5	
L.B.	70	8	13		9
M.T.	66	14		13	7
R.B.	69	15		16	
W.M.	85	8		6	1
S.D.	88	3		7	2
	75	9	5	8	3
	73	16		9	2
P.B.	76		24		
M. Sch.	86	3		8	3
P.K.	84	7		8	1
	66-92				

Abb. 1 : Urin-Elektrophorese in rel%.

Es kommt zum Abfall des onkotischen Druckes mit zum Teil erheblicher Oedembildung.

STARLING nahm schon 1909 an, daß der Abfall des kolloidosmotischen Drucks bei den Nephrosen die Hauptursache des Oedems sei. Nach seiner Theorie wird die interstitielle Flüssigkeit als Ultrafiltrat des Plasmas durch die semipermeable Capillarmembran betrachtet. Bei der Nephrose ist das Gleichgewicht zwischen Ultrafiltration (Capillardruck) und Resorption (kolloidosmotischer Druck) gestört, und zwar durch die Senkung

des kolloidosmotischen Drucks. Abb. 2 macht dies deutlich.

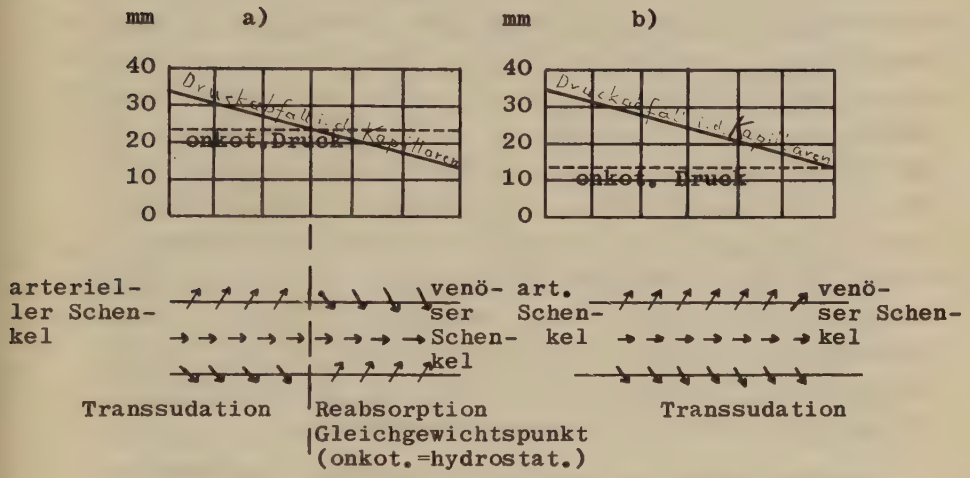

Abb. 2 : Schema der Filtration und Rückresorption von Flüssigkeit in den Capillaren in Abhängigkeit von Capillardruck und onkotischem Druck (nach SCHADE und CLAUSEN, 1924).

a) = normale Verhältnisse,

b) = pathologische Verhältnisse: Bei erniedrigtem onkotischen Druck kommt es zu Überwiegen der Filtration.

HARDWICKE und SQUIRE (1955) stellten fest, daß unterhalb eines Serumalbuminspiegels von 1,6g% Oedeme auftreten, gleichgültig, ob eine Beschränkung der NaCl-Zufuhr erfolgt oder nicht. Dieser Wert entsprach einer Herabsetzung des kolloidosmotischen Drucks auf etwa 40% der Norm. Die normale Höhe des onkotischen Drucks beträgt 3o-4ocmH2O. Es kommen selbstverständlich noch weitere Faktoren bei der Oedementstehung

hinzu. Dem Flüssigkeitsaustritt aus den Gefäßen schließt sich eine Hypovolaemie an. Volumenmangel bewirkt über Erregung der Volumenrezeptoren in der A. carotis und im rechten Vorhof an der Einmündung der Hohlvenen eine vermehrte Aldosteronsekretion aus der zona glomerulosa der NNR. Ebenso kommt es über den Renin-Angiotensin-Mechanismus zu einer vermehrten Aldosteronausschüttung. Durch den Anstieg des Aldosteronspiegels im Blut wird vermehrt Na^+ in der Niere retiniert, was zum Anstieg des osmotischen Drucks im Plasma führt. Durch Veränderungen des osmotischen Drucks im Plasma wiederum werden die Osmorezeptoren des Hypothalamus (Nucl. supraopticus, Nucl. paraventricularis) erregt, die eine vermehrte Adiuretinausschüttung bewirken, was zur vermehrten H2O-Retention in der Niere führt. Abfall des onkotischen Drucks im Plasma, sekundärer Hyperaldosteronismus und vermehrte Adiuretinsekretion mit erhöhter Kochsalz- und Wasserretention liefern das Material für die Oedembildung beim n.S. (vgl. Schema Abb. 3).

Permeabilitätssteigerung der glomerulären Basalmembran
↓
Verlust von Albumin im Harn
↓
Abnahme des Serumalbuminspiegels
↓
Senkung des onkotischen Drucks im Plasma
↓
Zunahme der NaCl-haltigen Flüssigkeit im interstitiellen Gewebe
↓
Verminderung des Plasmavolumens
↓
Vermehrte Sekretion von Aldosteron
↓
Na-Retention durch die Nieren
↓
Vermehrte Sekretion von Adiuretin
↓
H2O-Retention durch die Niere
↓
Weitere Zunahme der inter stitiellen Flüssigkeit
↓
Oedeme

Abb. 3: Schematische Darstellung der Pathogenese der Oedementstehung beim nephrotischen Syndrom (modofiziert nach SQUIRE et al. 1957)

3. Hypoproteinaemie

Als eine Folge der großen Proteinurie beim n.S. wird allgemein auch die Hypo- und Dysproteinaemie angesehen. Darüber hinaus wurde eine verminderte Syntheseleistung besonders für Albumine nachgewiesen (KAITZ 1959, BRADLEY und TYSON 1948). GITLIN et al. (1956) fanden, daß mit Jod131 markiertes Albumin bei Patienten mit n.S. schneller aus dem Serum verschwindet als bei Gesunden. Zum Teil war dies durch Ausscheidung im Harn zu erklären, darüber hinaus errechneten die Autoren auch einen gesteigerten Abbau. Diesen Befunden gegenüber stehen die Ergebnisse von KELLEY et al. (1950), die eine erhöhte Einbaurate von S^{35}-markiertem Methionin bei nephrotischen Kindern fanden und daraus eine gegenüber der Norm 2,5-5fach gesteigerte Proteinsynthese errechneten. Eine befriedigende Klärung der Veränderungen des Eiweißstoffwechsels beim n.S. steht noch aus.

4. Dysproteinaemie

Als Ursache der Dysproteinaemie ist vor allem der ungleiche Verlust von Eiweißkörpern in den Harn anzusehen. Die niedermolekularen Proteine werden in großen Mengen ausgeschieden, während die hochmolekularen Proteine in geringen Mengen oder garnicht ausgeschieden werden. Im Vordergrund der Dysproteinaemie steht die Hypoalbuminaemie, die den Grad einer Analbuminaemie erreichen kann und sich durch Substitution (z.B. Austauschtransfusion) nur kurzfristig beheben läßt. Schon 12 Std. nach weitgehender Normalisierung der Bluteiweißfraktionen mit Hilfe einer Austauschtransfusion waren die Ausgangswerte wieder erreicht (LINNEWEH 1951). Auf die übrigen Proteinfraktionen soll erst später eingegangen werden.

5. Hyperlipaemie

Die Ursache und Entstehungsweise der Hyperlipaemie ist trotz umfangreicher Arbeiten klinischer wie tierecperimenteller Art nicht befriedigend aufgeklärt (HEYMANN 1961). Ich möchte mich daher darauf beschränken, einige Hypothesen aufzuzählen: ROSENMAN et al. (1955) glaubten aus ihren Ergebnissen folgern zu müssen, daß die Hyperlipaemie beim n.S. mit einer mangelnden Fähigkeit der Leber zusammenhängt, die Lipoide aus dem Plasma zu entfernen. Auch die Hypoalbuminaemie trage zur verzögerten Abgabe (clearing) der Lipoide aus dem Plasma bei (ROSENMAN et al. 1957, St. GENE et al. 1960); es fehle an Albuminbindestellen für den Transport der Bruchstücke, welche im Plasma angehäuft werden (ROSENMAN et al. 1956). Auch der Verlust von Lipoproteinlipase in den Urin kann für die Hyperlipaemie verantwortlich sein (ROSENMAN et al. 1957). HEYMANN und HACKEL (1955) fanden, daß die überschüssigen Plasmalipide in der Leber entstehen müßten, da bei Tieren mit experimentellem n.S. nach subtotaler Hepatektomie keine Hyperlipaemie entsteht.

Als weiteres Organ wurde die Niere mit der Entstehung der Hyperlipaemie in Zusammenhang gebracht. Nach Nephrektomie, toxischer Nierenschädigung ($HgCl_2$, Urannitrat etc.), Ureterenligation trat ein Anstieg der Gesamtlipoide im Serum von Hunden auf (HEYMANN und CLARK 1945).

MARSH und DRABKIN (1958) stellten fest, daß die Pathogenese der Hyperlipaemie je nach Krankheitsdauer verschieden sein kann. Im Frühstadium eines bei Ratten durch nephrotoxisches Serum erzeugten n.S. war die Einbaugeschwindigkeit von ^{14}C-acetat in Cholesterin auf das doppelte der Norm beschleunigt, woraus die Autoren auf eine gesteigerte Lipogenese schlossen.

Im Spätstadium eines n.S. war mit dem Proteindefizit ein Abfall des Leberglykogens feststellbar und gleichzeitig die Cholesterinsynthese gehemmt. Die jetzt vorhandene Hyperlipaemie mußte somit durch eine gesteigerte Mobilisierung aus den Depots erhalten werden (MARSH und DRABKIN 1955), was durch eine Verminderung der Gesamtfettsäuren des Organismus um 37% zum Ausdruck kam. SAFRAN und KALANT (1959) stellten bei Versuchstieren eine erhöhte Lipoidsynthesein der Leber mit gesteigerter Abgabe an das Serum fest. In neuerer Zeit fanden DECKER und GORIDIS (1965), daß im Plasma von Ratten, aber auch beim Menschen, eine Komponente vorhanden sei, die die Cholesterinsynthese in der Leber hemmt. Die Wirksamkeit des Plasmas bleibt nach Dialyse erhalten, während kurzfristiges Erhitzen die Hemmwirkung aufhebt. Man schließt daraus, daß es sich um ein Protein handeln muß. GEKLE (1967) nimmt nun an, daß dies Protein so groß ist, daß es die normale Basalmembran nicht passieren kann, es würde folglich beim Gesunden eine Hemmwirkung auf die Cholesterinsynthese ausüben. Beim n.S. wäre diese Synthese durch Verlust des Proteins über die Niere enthemmt.

III. KRITISCHE BETRACHTUNG DER KLINISCHEN UND CHEMISCHEN BEFUNDE UNSERER PATIENTEN MIT NEPHROTISCHEM SYNDROM VON 1955 BIS ANFANG 1968

Während über die Pathogenese der Kardinalsymptome des n.S.: Proteinurie, Oedeme, Hypo-, Dysproteinaemie und Hyperlipaemie mehr oder weniger weitgehend Klarheit besteht, bereiten Ätiologie, Prognose und Therapie des n.S. noch erhebliche Schwierigkeiten, obwohl auf dem Gebiet der Therapie durch Einführung der Steroide im Jahre 1950 erhebliche Fortschritte erzielt

wurden. Auf diese drei letztgenannten Punkte soll in dieser Arbeit noch besonders eingegangen werden.

Zunächst folgt eine kritische Betrachtung der klinischen und chemischen Befunde, die an Nephrosepatienten in der Universitäts-Kinderklinik in Marburg erhoben worden sind. Als Material dienen die Befunde der von 1955 bis Anfang 1968 stationär behandelten Kinder mit n.S.

51 Kinder wurden im o.g. Zeitraum stationär behandelt.

Davon waren 33 reine Lipoidnephrosen und 18 Mischformen. Die Unterscheidungskriterien sollen noch an anderer Stelle deutlich herausgestellt werden.

In größeren Statistiken (BARNETT et al. 1952) ist ein deutlicher Unterschied der Geschlechter mit einem Verhältnis Jungen/Mädchen von 2 : 1 vorhanden. Auch andere Autoren (ROSSI 1959) weisen darauf hin, daß Knaben häufiger erkranken. Unter unseren Patienten waren 28 Knaben (54,9 %) und 23 Mädchen (45,1 %). Von den 33 reinen Lipoidnephrosen waren 19 Knaben und 14 Mädchen. Bei den Mischformen bestand kein zahlenmäßiger Unterschied zwischen den Geschlechtern (s. Abb. 4).

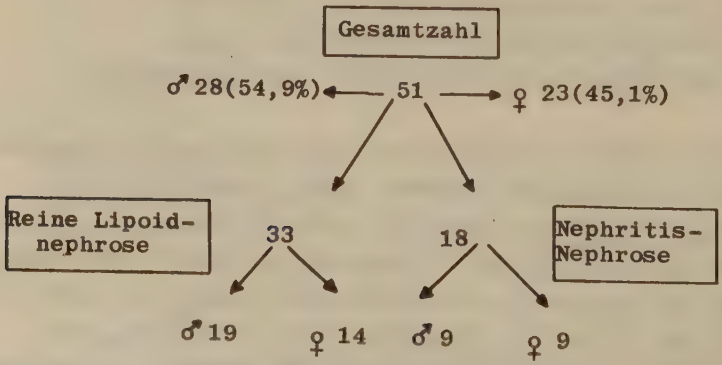

Abb. 4 : Aufteilung unseres Patientenguts nach Klassifikation und Geschlecht.

Entgegen den Behauptungen anderer Autoren, daß Frühgeborene unter den Nephrosepatienten zahlenmäßig überwiegen würden, fanden wir nur einmal (1,96 %) ein ehemaliges Frühgeborenes mit einem Geburtsgewicht von 2200 g (s. Abb. 5).

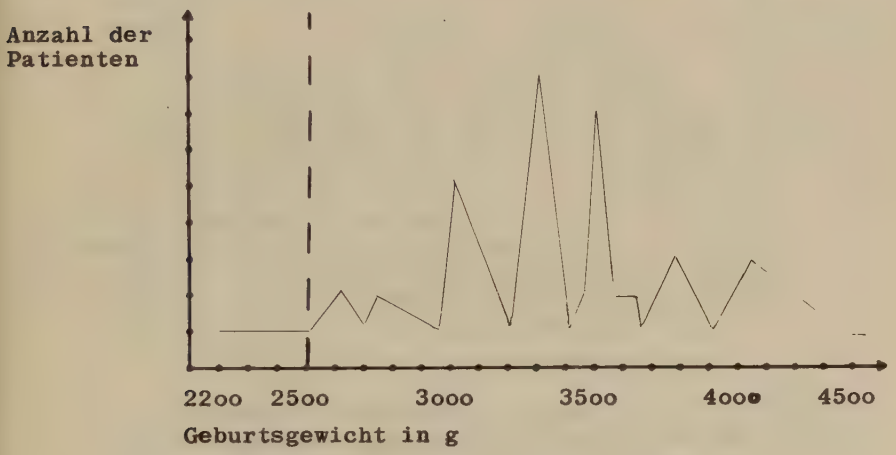

Abb 5 : Geburtsgewicht unserer Patienten mit nephrotischem Syndrom.

Die genuine Lipoidnephrose ist eine Krankheit des jungen Kleinkindesalters. In mehreren größeren Untersuchungsreihen lag der Gipfel des Erkrankungsalters um das 3. Lebensjahr:

FRIDERICH et al.	(1954)	(79 Fälle)	um 3. u. 4. Lebensjahr
GALAN	(1949)	(84 Fälle)	zwischen 2. u. 4. Lebensjahr
BARNETT et al.	(1952)	(425 Fälle)	zwischen 2. u. 3. Lebensjahr
RILEY	(1955)	(534 Fälle)	um das 2. Lebensjahr

Wir fanden einen Häufigkeitsgipfel zwischen dem 2. und 4. Lebensjahr bei der reinen Lipoidnephrose, während bei der Mischform, auch Nephritis-Nephrose

genannt, ein Gipfel zwischen dem 9. und 1o. Lebensjahr besteht (s. Abb. 6.)

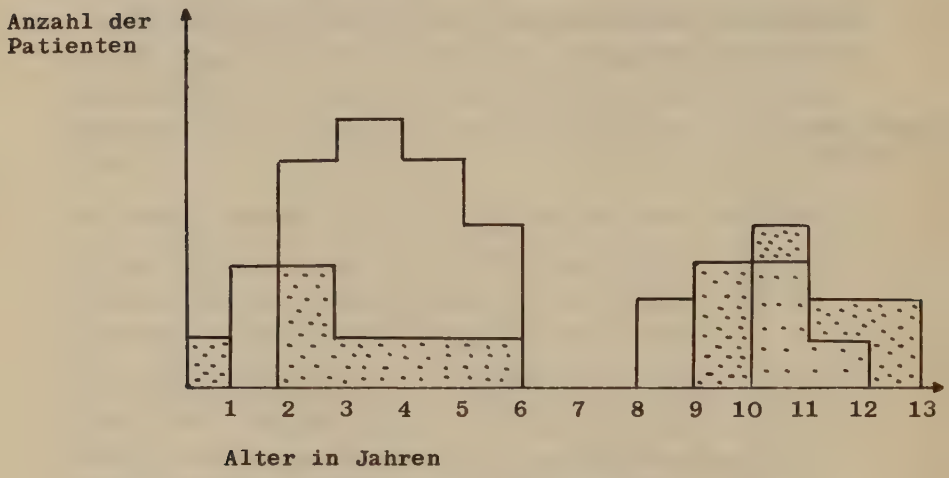

Abb. 6 : Erkrankungsalter aufgeteilt nach reiner Lipoidnephrose ( ) bzw. Nephritis-Nephrose ( )

Eine jahreszeitliche Abhängigkeit des Auftretens wurde von HEYMANN und STARTZMAN (1946) mit einem Gipfel im März und April gefunden; dies konnte jedoch von anderer Seite nicht bestätigt werden (BARNETT et al. 1952, ARNEIL 1961). Wir fanden einen Gipfel im November und Dezember und zwei kleinere Gipfel im März und Mai (s. Abb. 7). Untersucht man die jahreszeitliche Abhängigkeit des Auftretens für die reine Lipoidnephrose und Nephritis-Nephrose getrennt, so findet man bei der reinen Lipoidnephrose einen Gipfel im März, Mai und Dezember, während die Mischform einen Gipfel im November aufweist.

Abb 7: Jahreszeitliche Verteilung des Auftretens des nephrotischen Syndroms:
□ = reine Lipoidnephrose
▨ = Nephritis-Nephrose

Bei der schleichenden Krankheitsentwicklung läßt sich der Beginn jedoch in vielen Fällen nicht immer auf einen genauen Zeitpunkt festlegen.

Wie im Erwachsenenalter kann das n.S. des Kindes verschiedene Ursachen haben. Die meisten Fälle von n.S. im Kindesalter haben jedoch keine erkennbare Ursache, sie werden daher in der Literatur meist mit reiner, genuiner oder Lipoidnephrose bezeichnet.

Verwendet man eine Einteilung nach ätiologischen Prinzipien (LINNEWEH 1968), so läßt sich unser Patientengut folgendermaßen aufteilen:

1. Toxische Nephrosen: 2mal nach Wespenstichen, davon 1 Mischform und eine reine Lipoidnephrose,
1mal durch Zentropilintoxikation (reine Lipoidnephrose)

2. Nephrose bei Allgemeinerkrankungen: Ø
3. Nephrose bei Kollagenosen: 2mal bei einer Purpura anaphylactoidea (Schönlein-Henoch), beide waren Mischformen.
4. Nephrose bei hereditären Stoffwechselkrankheiten: Ø
5. Nephrose bei Durchblutungsstörungen der Nieren: Ø
6. Nephrose im Verlauf einer subakuten oder chronischen Glomerulonephritis: 15mal, davon 4 familiäre n.S. und 1 infantiles n.S.
7. Reine, genuine oder Lipoidnephrose: 31 Patienten (60,8 %)

Auch bei unserem Patientengut überwiegt mit 60,8 % die reine, genuine oder Lipoidnephrose.

In der Familienanamnese lassen sich keine sicheren Anhaltspunkte finden, die im Rahmen der pathogenetischen Betrachtungen des n.S. im Kindesalter verwertet werden könnten, obwohl eine Häufung von allergischen Krankheiten von einzelnen Autoren behauptet wird: FRIDERICH et al. (1954) in 34 %, BARNETT et al. (1952) und BARNESS et al. (1950) in je 28 % ihrer Fälle.

Die Eigenanamnese der Kinder weist ebenfalls allergische Manifestationen auf: bei FRIDERICH et al. (1954) in 25 % der Fälle, dabei fehlen jedoch die Vergleichsangaben über die Häufigkeit von Allergien in einem unausgewählten Kollektiv.

Wie Abb. 8 zeigt, fanden wir bei 11,8 % eine allergische Familienanamnese und bei 19,6 % der Kinder eine allergische Eigenanamnese. Beides zusammen konnte nur bei 3,9 % der Kinder nachgewiesen werden.

		Zahl der Pat. mit allerg. Anamnese	%
Familien-Anamnese	reine Lipoidnephrose	2	11,8
	Nephritis-Nephrose	4	
Eigenanamnese	reine Lipoidnephrose	6	19,6
	Nephritis-Nephrose	4	
Beides	reine Lipoidnephrose		3,9
	Nephritis-Nephrose	2	

Abb. 8: Allergische Anamnese.

	Art der allergischen Erkrankung	prozentuale Häufigkeit
Eigenanamnese	Urticarielles Exanthem nach Plasmagabe	2o
	Allergische Dermatitis der Beine	1o
	Hautallergie gegen Apfelsinen	1o
	Nesselfieber	1o
	Seborrhoisches Ekzem	1o
	Ekzema infantum	3o
	Polyarthritis rheumatica plus Herzbeteiligung	1o
Familien-Anamnese	Asthma	66,7
	Ekzem	33,3

Abb. 9: zeigt die Art und Häufigkeit der allergischen Erkrankungen in Familien- und Eigenanamnese:

Bei einem Patienten trat nach einer 8jährigen Remission (geheilt) Bronchialasthma auf.

Über den Krankheitsbeginn vorausgehende Infekte, banale oder eitrige Infekte, werden in der Literatur unterschiedliche Angaben gemacht. In ARNEILs Serie (1961) hatten 32 % von 164 Kindern einen banalen Infekt, davon mehr als die Hälfte eine Affektion der oberen Luftwege. HEYMANN und ALPERIN (1949) berichten über eine ähnliche Häufigkeit von auslösenden Infekten der oberen Luftwege. BLOCK und Mitarbeiter (1948) geben 50 % und GALAN (1949) etwa 60 % an.

Bei unseren Nachuntersuchungen fanden wir bei 34 von 51 Kindern (66,7 %) einen banalen Infekt der Erkrankung vorausgehend und zwar unmittelbar vor Auftreten der klinischen Symptome wie Oedeme etc. Davon hatten 33 Kinder einen banalen respiratorischen Infekt, nur einmal war ein Kind an einer Gastroenteritis viraler Genese erkrankt.

24 Kinder (47,1 %) machten vor Beginn der Erkrankung eitrige Infekte durch (s. Abb. 10). Bei dem schleichenden Beginn einer Lipoidnephrose läßt sich jedoch in einzelnen Fällen der zeitliche Zusammenhang nicht genau eruieren. Bei den eitrigen Infekten finden wir an erster Stelle mit 87,5 % die Angina, an zweiter Stelle ist die Otitis media mit 16,7 % zu nennen. Sinusitis, multiple Hautabscesse und Abscess der Haut kamen jeweils nur einmal vor (s. Abb. 11).

Banale und eitrige Infekte in der Eigenanamnese vor Erkrankungsbeginn waren bei 33,3 % der Kinder zu eruieren.

Art der Infektion	Zahl der Patienten	%
Eitrige Infekte	24	47,1
Banale I. / respir. I.	33	66,7
Banale I. \ Gastroent.	1	
Beides	17	33,3

Abb. 10 : Vorausgehende Infekte.

Art der eitrigen Infekte	Zahl der Patienten	%
Angina	21	87,5
Otitis media	4	16,7
Sinusitis	1	4,2
multiple Hautabscesse	1	4,2
Absceß der Haut	1	4,2

Abb. 11 : Art der eitrigen Infekte.

Ein Kind war direkt vor Auftreten der klinischen Symptome an einer Mumps erkrankt. Ein anderes Kind erkrankte 5 Monate vorher an Scharlach. Bei einem weiteren Patienten (familiäres n.S., Mischform) wurde erstmals während einer Pertussis eine Proteinurie festgestellt. Bei den beiden zuletzt Genannten ist ein Zusammenhang sicher unwahrscheinlich.

Es ist bei den Infekten nicht geklärt, ob eine echte kausale Beziehung besteht. Wahrscheinlich ist es aber

so, daß eine bereits latent vorhandene Nephrose durch den Infekt nur menifest wird (34).

Oedeme sind in der Regel das erste Symptom, welches die Eltern auf die Erkrankung des Kindes aufmerksam macht (nach ARNEIL, 1961, in 95 % der Fälle). Die Lokalisation ist am häufigsten im Gesicht periorbital (72,6 %), dann an den Unterschenkeln und Knöcheln feststellbar (17,6 %). Bei unserem Patientengut waren diese Symptome bei 9o,2 % der Kinder zu Beginn der Erkrankung vorhanden. Generalisierte Oedeme wurden als erstes Symptom nur in 9,8 % der Fälle angegeben. Bei zwei Kindern bestand ein Genitaloedem, bei je einem Kind ein Hand- und Fußrückenoedem bzw. Armoedem. Proteinurie wurde mit 21,6 % als erstes Symptom angegeben, d.h. anläßlich einer Urinuntersuchung festgestellt. Bei den Mischformen waren die Mikrohaematurie und Hypertension mit 27,9 % bzw. 11 % ein häufiges Erstsymptom. Weiterhin wären Erbrechen, Inappetenz, Blässe, Durst und Mattigkeit zu nennen (s. Abb. 12).

1. Symptom	Zahl der Pat.	%	
Lid-, Gesichtsoedeme	37	72,6	9o,2
Unterschenkel-,Knöcheloedeme	9	17,6	
generalisierte Oedeme	5	9,8	
Genitaloedeme	2	3,9	
Hand-,Fußrückenoedeme	1	1,9	
Armoedeme	1	1,9	
Proteinurie	11	21,6	
Haematurie (nur Mischform)	5	27,7	der Mischformen
Hypertension (nur Mischform)	2	11	
Erbrechen	2	3,9	
Inappetenz	1	1,9	
Mattigkeit	1	1,9	
Blässe	1	1,9	
Durst	1	1,9	

Abb. 12: Art und Häufigkeit des 1. Symptoms.

Oft vergehen auf Grund des schleichenden Krankheitsbeginns Wochen oder Monate, bevor eine stationäre Behandlung erfolgt: ARNEIL (1961) berichtete, daß von seinen Patienten 28 % innerhalb einer Woche, 78 % innerhalb eines Monats und 98 % innerhalb eines Jahres nach Auftreten der Oedeme in die Klinik aufgenommen wurden. Von unseren Patienten wurden 21 % innerhalb einer Woche, 51 % innerhalb zweier Wochen und 91 % innerhalb zweier Monate stationär aufgenommen. Die größte Zeitspanne zwischen Krankheitsbeginn und Kliniksaufnahme mit Therapiebeginn betrug etwa 4 Monate (s. Abb. 13)

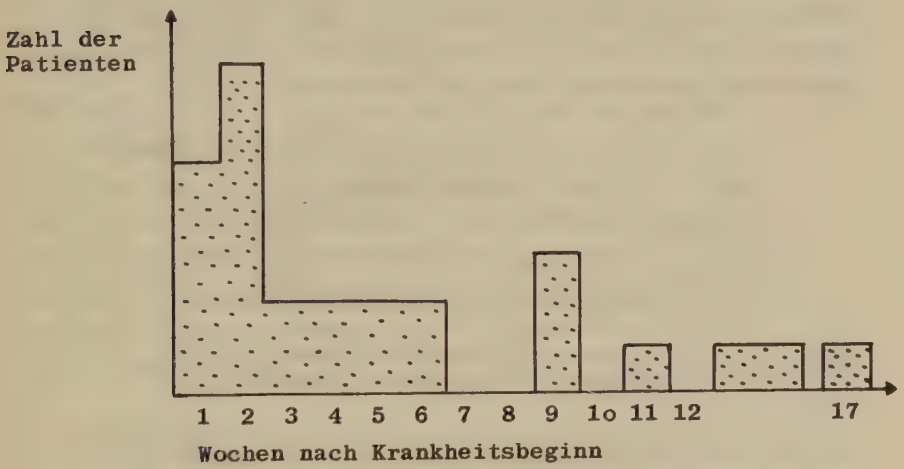

Abb. 13: Zeitpunkt der Kliniksaufnahme nach Krankheitsbeginn

Wie noch gezeigt werden soll, ist ein möglichst frühzeitiger Therapiebeginn für den Behandlungserfolg von entscheidender Bedeutung.

REUBI (1960) hat aus dem Rachenabstrich seiner Patienten nie haemolysierende Streptokokken der Gruppe A,

Typ 12 züchten können. Wir fanden bei 4 von 33 reinen Lipoidnephrosen (12 %) im Rachenabstrich haemolysierende Streptokokken der Gruppe A. Interessanterweise sind bei den Mischformen diese Erreger niemals nachgewiesen worden.

Nach MATEER (1957) und anderen Autoren (ROHWEDDER 1963) ist der Antistreptolysin-Titer beim n.S. nicht erhöht. FLEISCHER (1961) fand, daß das Antistreptolysin zu Antikörpern vom γ-Globulintyp gehört, die bei der Proteinurie verloren gehen können, daher könne der AST-Titer auch trotz Streptokokkeninfekt niedrig sein. Wir fanden bei 5 Kindern (9,8 %) einen nur vorübergehend erhöhten Antistreptolysin-Titer (s. Abb. 14). 3 dieser Kinder hatten eine reine Lipoidnephrose und 2 eine Mischform, davon eins ein familiäres n.S.

AST	Zahl der Patienten	%
erhöht	5	9,8
normal	46	90,2

Abb. 14: Antistreptolysin-Titer unserer Patienten mit nephrotischem Syndrom.

In der Literatur wird verschiedentlich berichtet, daß es nach der Pockenschutzimpfung zum Auftreten eines n.S. gekommen sei (ROHWEDDER 1963). Bei BRUSA (1928), ARL (1953) und BACHMANN (1958) traten am 7. - 12. Tag nach Pockenimpfung ein n.S. auf.

Auch bei unseren Patienten konnten wir ähnliche Beobachtungen machen. Bei einem Patienten, der mit 1 $^{9}/_{12}$ Jahren seine Pockenerstimpfung erhielt, traten kurze Zeit danach Lidoedeme und Proteinurie auf. Bei einem weiteren Patienten (familiäres n.S., Mischform),

bei dem erst im 1o. Lebensjahr die Erstimpfung durchgeführt worden war, stellte man kurze Zeit nach der Impfung eine Proteinurie fest. Im letzteren Fall ist ein Zusammenhang nicht geklärt, wahrscheinlich bestand das familiäre n.S. schon vor der Impfung, bis zu diesem Zeitpunkt wurde lediglich der Urin noch nie untersucht. Bei dem ersten Patienten ist ähnlich wie bei den vorausgehenden Infekten nicht geklärt, ob eine echte kausale Beziehung besteht. Wahrscheinlich ist es durch die Impfung zur Manifestation einer latent vorhandenen Nephrose gekommen.

Im Folgenden möchte ich die Befunde schildern, die im akuten Stadium der Erkrankung vor jeglicher Therapie erhoben wurden.

Wie Abb. 15 zeigt, lag bei der stationären Aufnahme das Körpergewicht der Kinder in 61 % der Fälle oberhalb der 5o. Percentile, 10 % entsprachen mit ihrem Gewicht der 5o. Percentile, 29 % der Kinder hatten jedoch ein Körpergewicht unterhalb der 5o. Percentile. Mit ihrer Körpergröße waren 55 % oberhalb der 5o. Percentile, 38,8 % unterhalb und 3 Kinder entsprachen der 5o. Percentile.

	$< P_{5o}$	%	P_{5o}	%	$> P_{5o}$	%
Gewicht	15	29	5	1o	31	61,0
Länge	20	38,8	3	5,9	28	55,3

Abb. 15: Körpergewicht und Körperlänge.

In Abb. 16 finden sich die klinischen Symptome und ihre Häufigkeit aufgezeigt. Bei 14 von 51 Kindern (27,5 %) fanden wir generalisierte Oedeme, während,

wie oben geschildert, generalisierte Oedeme als Erstsymptom nur 5mal (9,8 %) angegeben wurden. Daraus läßt sich schließen, daß die stark ausgeprägten Oedeme bei dem n.S. eine Tendenz zur Generalisation haben .

Klinische Symptome		Zahl der Patienten	%
Oedeme	1. leicht	15	29,5
	2. mittel	17	33,4
	3. generalisiert	14	27,5
Höhlenergüsse	1. Ascites	9	18
	2. Pleura	5	9,8
	3. Pericard	Ø	Ø
erysipelat. Hautinfiltrate		1	1,9
Durst		4o	78,4
Müdigkeit		37	72,5
Blässe		41	80,4
Appetitmangel		40	78,4
erhöhte Temperatur		Ø	Ø
abdominelle Krisen		14	27,5
Lebervergrößerung		2	3,9
Krämpfe		2	3,9
Kollaps		4	7,8
Abmagerung		12	23,5
Schmelzdefekte		3	5,9
Störung von Haar- u. Nagelwachstum		1	1,9
Infektionsherde	1. Zähne	1	1,9
	2. Tonsillen	32	62,7
	3. NNH	3	5,9

Abb. 16: Klinische Symptome.

In der Literatur wird die Häufigkeit des Ascites maximal mit 47 % angegeben, wir fanden jedoch nur bei etwa 18 % der Kinder bei der Aufnahme in die Klinik einen Ascites. Noch seltener waren Pleuraergüsse (9,8 %). Pericardergüsse konnten nicht beobachtet werden. Abb. 17 zeigt uns Art und Häufigkeit der Infekte nach Beginn der Erkrankung auf. Mit 80,4 % liegen die banalen Infakte an erster Stelle. 78,4 % erkrankten an einem banalen respiratorischen Infekt. Bei den eitrigen Infekten lag wiederum die Angina an erster Stelle, sie kam jedoch auf Grund der antibiotischen Therapie nur bei 9,8 % der Kinder vor. Insgesamt erkrankten nur etwa 21 % an einem eitrigen Infekt (s. Abb. 17), während vor Beginn der Erkrankung die Prozentzahl bei 47 % lag. Diese Erfolge verdanken wir einer konsequent durchgeführten antibiotischen Schutzbehandlung. In der Vorantibioticaära waren bakterielle Infektionen wie Pneumokokken-Peritonitis, Infektarthritis, Erysipel und Sepsis gefürchtete Komplikationen des n.S., die häufig zum Tode führten.

Infekte	Zahl der Patienten	%	Art und Häufigkeit der einzelnen infekte	%
eitrige Infekte	11	21,6	1. Sinusitis	1,96
			5 Angina	9,8
			1 Zahnwurzelvereiterung	1,96
			2 Hautabscess	3,9
			1 Otitis purulenta	1,96
			1 Panaritium	1,96
			1 Furunkel	1,96
banale Infekte	41	8o,4	40 Rhinitis Pharyngitis Bronchitis	78,4
			1 Gastroenteritis	1,96
Kinder-krank-heiten	10	19,6	5 Masern	9,8
			2 Mumps	3,9
			1 Mumpsmeningitis	1,96
			3 Varizellen	5,9

Abb 17 : Infekte nach Beginn der Erkrankung.

Puls und Blutdruck sind meist normal bei der reinen Lipoidnephrose. Eine leichte vorübergehende Hypertension kann jedoch zu Beginn des n.S. im Oedemstadium auf Grund der Hypovolaemie auch bei der reinen Form beobachtet werden, ohne daß ihr eine besondere prognostische Bedeutung zukommt (MARIE et al. 1954, HEYMANN 1958, GALAN 1949, DEROW 1958 u.a.). Bleibt die Hypertension jedoch über das Oedemstadium hinaus bestehen, nimmt an Stärke zu oder geht über längere Zeit nach dem Oedemstadium mit Hyperazotaemie und Haematurie einher, so muß sie als Zeichen einer Nephritis-Nephrose prognostisch ungünstig gewertet werden. Andererseits braucht eine Mischform auf Grund des Hypertensinogenmangels (Verlust über die Niere) nicht immer eine Hypertension zu zeigen. Nach Plasma- und Bluttransfusionenmit Zufuhr von Hypertensinogen kann es in diesen Fällen zum vorübergehenden Blutdruckanstieg kommen (LINNEWEH 1951).

Abb. 18 zeigt uns die Blutdruckwerte unserer Patienten vor jeglicher Therapie. Bei 75 % aller Patienten war der Blutdruck normal, nur bei 25 % erhöht. Betrachtet man die Befunde für die reine Lipoidnephrose und Mischform getrennt, so stellt man fest, daß bei der reinen Lipoidnephrose nur einmal vorübergehend im Oedemstadium eine Hypertension bestand. Alle übrigen mit Hypertension einhergehenden Fälle waren Mischformen. Interessant zu beobachten ist weiterhin, daß bei Krankheitsbeginn ein Drittel der Mischformen ohne Hypertension einhergeht.

RR	Anzahl der Patienten	%	Klassifikation	
			Reine Form	Mischform
normal	38	75	32	6
erhöht	13	25	1	12

Abb. 18: Blutdruckwerte vor jeglicher Therapie.

Die auffallendsten Serumveränderungen sind die Hypo- und Dysproteinaemie, als deren Folge die stark erhöhte Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen anzusehen ist. Es besteht eine gute Proportionalität zwischen Senkungsgeschwindigkeit und Grad der Serumeiweißveränderungen, weswegen zahlreiche Autoren die Blutsenkung zur Verlaufskontrolle eines n.S. heranziehen. Abb. 19 zeigt, daß bei 22 % eine Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen von über 100mm in der ersten Stunde bestand bei einem Maximalwert von 127mm. In derselben Zeit war bei 69 % der Wert über 50mm . Nur 31 % der Kinder hatten nach einer Stunde eine Blutkörperchensenkung unter 5omm; 63 % dieser Kinder hatten eine Mischform. Nach 2 Stunden lag bei 55 % der Patienten der Wert über 100mm (max. 145mm) und bei 83 % über 50mm.

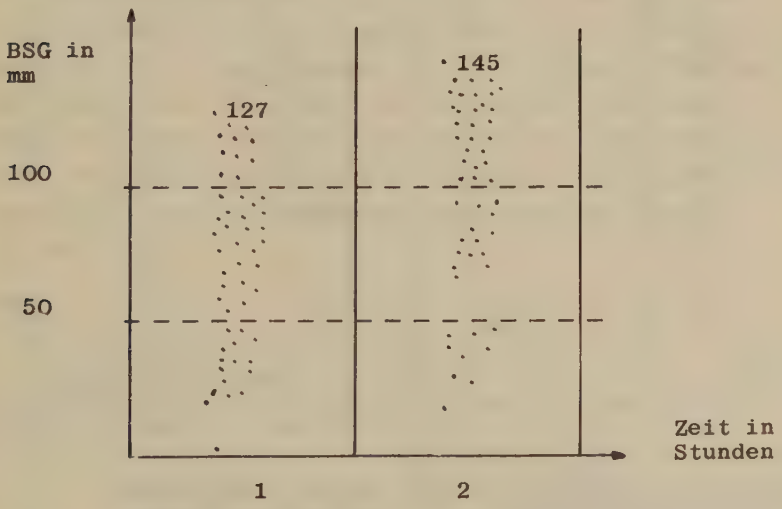

Abb. 19 : Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen.

Bei der quantitativen Serumeiweißbestimmung haben die meisten Patienten Werte zwischen 3 - 5g%, wobei das Albumin auf weniger als 1g%, in einzelnen Fällen sogar bis zur Analbuminaemie (LINNEWEH 1951) erniedrigt sein kann.

Abb. 20 zeigt, daß kein Kind ein normales Gesamteiweiß (6 - 8g%) hatte. Der minimalste Wert lag bei 2,59g%.

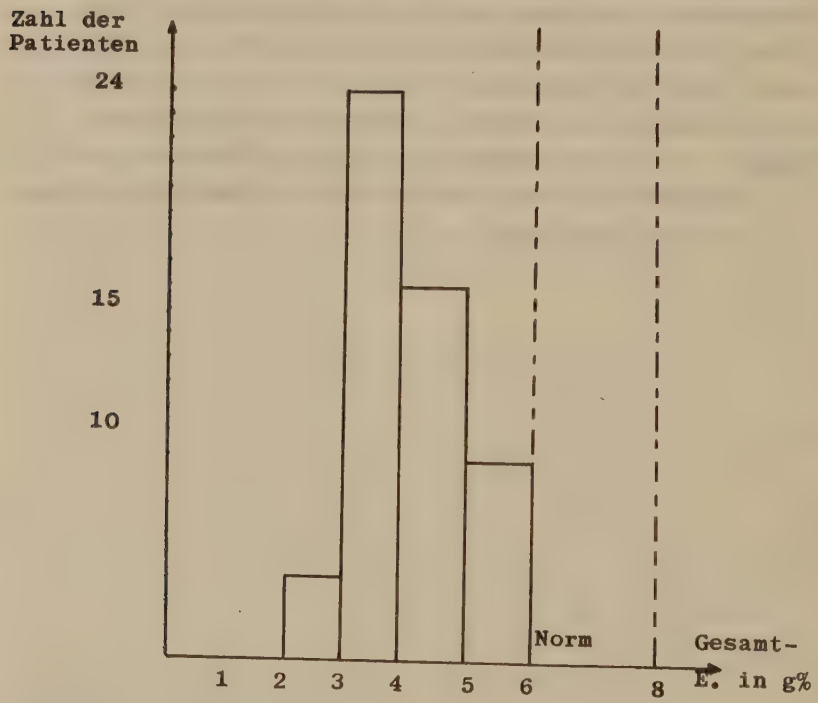

Abb. 20 : Gesamteiweißwerte im Blut während des akuten Stadiums eines nephrotischen Syndroms.

Das Elektrophoresediagramm (Normalwerte s. Abb. 21) zeigt eine für das n.S. charakteristische Verteilung mit Erniedrigung von Albumin und γ-Globulin und

Erhöhung der α_2- und β-Globuline.

Protein-Fraktionen	in g%		in rel%
	1-2 J.	2-16 J.	2-16 J.
Albumin	3,6-5,5	4,o-5,5	45-6o
Globuline	1,6-2,5	1,6-3,o	4o-55
α_1	o,2-o,4	o,2-o,4	4-1o
α_2	o,4-o,9	o,4-o,9	7-12
β	o,6-1,3	o,6-1,3	1o-16
γ	o,4-1,3	o,4-1,3	14-22

Abb. 21: Normalwerte der Serumelektrophorese.

Das Albumin (minimalster Wert 11,7rel%) lag bei unseren Patienten zu 73 % unter der Norm, das α_1-Globulin war mit 80 % im Normbereich, die Werte für α_2-Globulin (maximaler Wert 5o,1rel%) und β-Globulin (maximaler Wert 35,1rel%) hingegen waren zu 96 % bzw. 63 % oberhalb der Norm, das γ-Globulin wiederum lag zu 69 % unter der Norm, der minimalste Wert betrug 4,3rel% (s. Abb. 22).

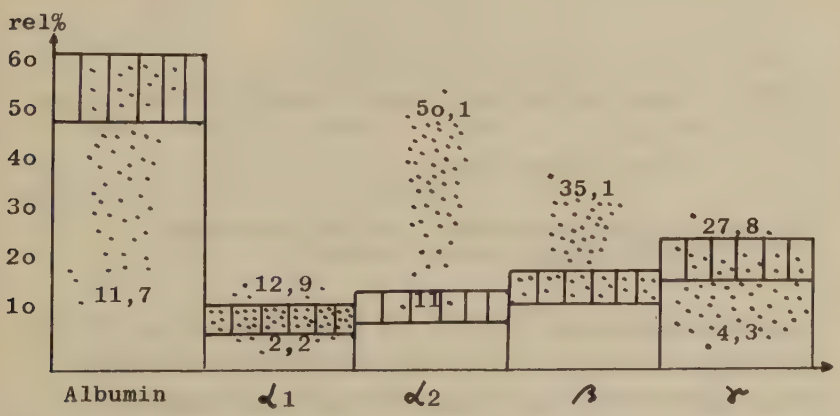

Abb. 22 : Serumelektrophorese (▯▯▯ = Normbereich).

Die Serumlipoide sind in allen Fraktionen erhöht, wobei das Cholesterin Werte bis zu 1ooo - 15oomg% erreichen kann und hauptsächlich an β-Lipoproteine gebunden ist. Der Quotient verestertes/freies Cholesterin bleibt normal. Die Phospholipoide nehmen im Vergleich zu Cholesterin weniger stark zu.

Bei unseren Patienten lagen die Cholesterinwerte (Normalwerte s. Abb. 23) nicht so excessiv hoch, der Maximalwert betrug 85omg%. Bei 23,5 % der Kinder lag der Cholesterinwert sogar im Normbereich, 58 % dieser Kinder waren an einer Mischform erkrankt (s. Abb. 24).

Normalwerte	1 - 2 J.	2 - 16 J.
Cholesterin	7o-19omg%	1oo-25omg%

Abb. 23: Normalwerte des Cholesterins.

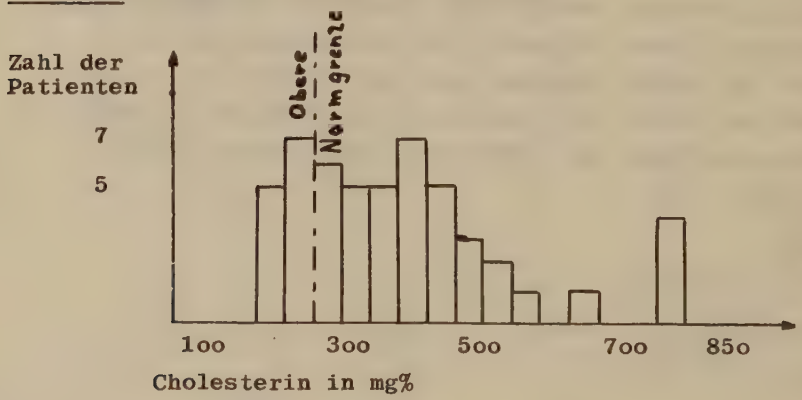

Abb. 24 : Cholesterinspiegel unserer Patienten mit nephrotischem Syndrom.

Die Körpertemperatur ist in der Regel normal (s. Abb.16). Das Blutbild ist beim n.S. uncharakteristisch. Nach längerem Bestehen der Krankheit kann sich jedoch durch Transferrinverlust über die Niere (NIESERT 1962)

eine Anaemie entwickeln. Wir fanden nur bei 4 Kindern eine Anaemie leichten Grades; davon hatten 2 Kinder eine reine Lipoidnephrose und die anderen beiden eine Nephritis-Nephrose.

Auf Grund der Hypovolaemie während des Oedemstadiums kann es vorübergehend zu einer Hyperazotaemie kommen, der zunächst weder differentialdiagnostische noch prognostische Bedeutung beizumessen ist. Erst eine anhaltende oder gar langsam zunehmende Azotaemie deutet auf eine fortschreitende Niereninsuffizienz bei nephritischer Komponente hin (RILEY u. DAVIS 1955).

Von unseren Patienten hatten 25 % eine Hyperazotaemie, die bis auf einen Fall nur vorübergehend während des Oedemstadiums vorhanden war. Nur ein Kind (Mischform) hatte dauernd einen erhöhten Rest-N-Wert von maximal 159mg%, es verstarb nach halbjähriger Krankheitsdauer (s. Abb. 25 und 26).

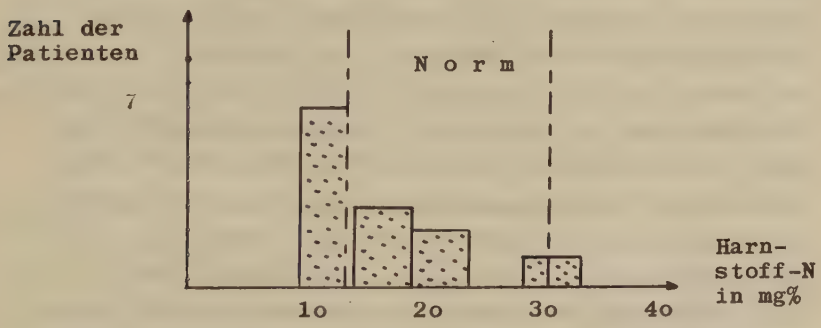

Abb. 25 : Harnstoff-N in mg%.

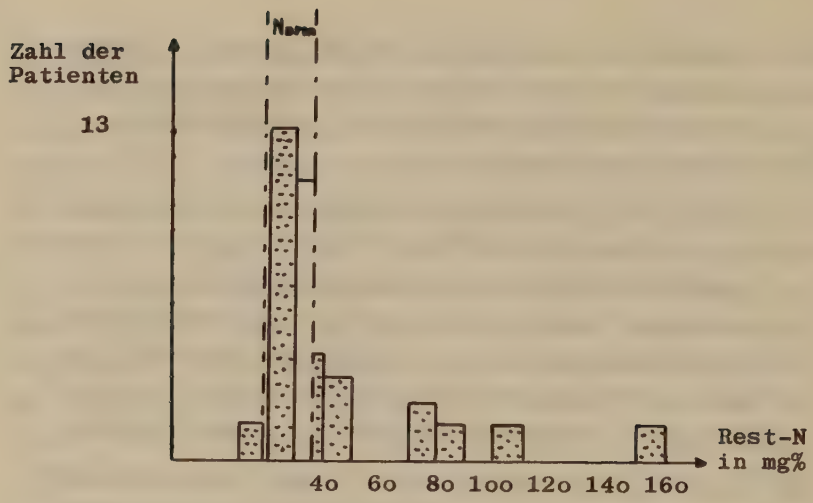

Abb. 26 : Rest-N in mg%.

Im Zusammenhang mit der Hypoproteinaemie kommt es in einem Teil der Fälle von n.S. zu einer Hypocalcaemie (SALVESEN und LINDNER 1923). Die Calciumerniedrigung betrifft in erster Linie die nicht ultrafiltrable Fraktion und ist ein Phänomen, das allgemein bei Eiweißmangelzuständen angetroffen wird (LINNEWEH 1939). Trotzdem kann es einmal zu tetanischen Krämpfen kommen, wie z.B. KLINKE (1929) und HOOFT et al. (1960) beschrieben haben (s.o.). Weiterhin sind Schmelzdefekte der Zähne bei Kindern mit n.S. mitgeteilt worden (OLIVER et al. 1963; s.o.). Das Kupfer ist im Serum von Patienten mit n.S. wahrscheinlich im Zusammenhang mit der Coeruloplasminverminderung erniedrigt (CARTWRIGHT et al. 1954, MARKOWITZ et al. 1955). Weiterhin finden sich häufig eine Hypokaliaemie und Hyposideraemie (Transferrinmangel, s.o.). Als Folge der vermehrten Aldosteronsekretion während der Hypovolaemie (s.o.) kommt es beim n.S. zu einer Natriumretention. Die NaCl-Menge im Harn sinkt während der oedemphase bis auf Spuren ab, während die K-Ausschei-

dung über die Norm ansteigt (METCOFF und JANEWAY 1961, HUNGERLAND 1963). HUNGERLAND(1963) fand während des Oedemstadiums eine verminderte NaCl- und Ca- und eine gesteigerte K- und HPO_4-Ausscheidung im Harn. Dieses Verhältnis kehrte sich bei Oedemausschwemmung, manchmal auch schon kurze Zeit vorher, um.

Bei unseren Patienten fanden wir im Serum während des Oedemstadiums folgende Elektrolytwerte (Normalwerte s. Abb. 27): Na zu 43 % erhöht, K nur zu 33 % erniedrigt, Cl mit 47 % im Normbereich, zu 23 % erhöht und zu 30 % erniedrigt, Ca zu 50 % erniedrigt und anorganisches PO_4 zu 59 % erniedrigt (s. Abb. 28).

Elektrolyte	in mVal/l	
	1 - 2 J.	2 - 16 J.
Na	134-143	134-143
K	3,9-5,6	3,9-5,6
Cl	98-105	98-105
Ca	5 - 6	4,5-5,8
anorg. PO_4	2,6-3,9	2,3-3,2
	4,5-6,7 mg%	4-5,7 mg%

Abb. 27 : Normalwerte der Serumelektrolyte.

Elektrolyte	normal	%	erhöht	%	erniedrigt	%	Gesamtzahl d. Bestimm.
Na	11	37	13	43	6	2o	3o
K	2o	67	Ø	0	1o	33	3o
Cl	14	47	7	23	9	3o	3o
Ca	1o	5o	Ø	0	1o	5o	2o
anorg.PO_4	7	41	Ø	0	1o	59	17

Abb. 28 : Serumelektrolyte unserer Patienten mit n.S.

Die Urinuntersuchung ist die diagnostisch wichtigste Laboruntersuchung.

Das spezifische Gewicht (Norm 1o16-1o2o) des Nephroseharns ist bei starker Proteinurie auf 1o35-1o4o erhöht. Bei unseren Patienten war das spezifische Gewicht bei 33,4 % über 1o3o mit einem Maximalwert von 1o4o. 96 % der Kinder hatten ein spezifisches Gewicht oberhalb der Norm (s. Abb. 29).

Spez.Gewicht	Zahl der Pat.	%
1o16 - 1o2o	Ø	0
> 1o2o	49	96,1
> 1o3o	18	33,4
< 1o16	2	3,9

Abb. 29 : Spezifisches Gewicht des Urins.

Die Urinmenge ist während des Oedemstadiums deutlich herabgesetzt. Bei unseren Patienten lag sie zu 1oo % unter der Norm, meist wurden 1oo - 3oo ml pro die ausgeschieden (s. Abb. 30).

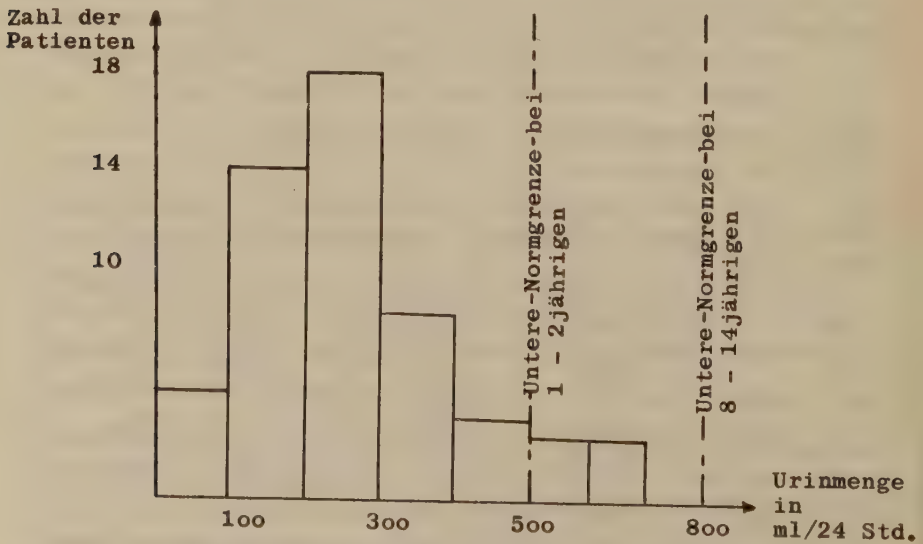

Abb. 30 : Urinmenge während des akuten Stadiums des nephrotischen Syndroms.

Der im Urin nachweisbare Eiweißgehalt kann über 50 ‰ nach Esbach betragen, was im Kindesalter einer Gesamteiweißausscheidung von etwa 1o-15g/Tag entspricht. Wir fanden einen Maximalwert von 64 ‰ nach Esbach, doch der Häufigkeitsgipfel lag zwischen 1o und 2o ‰ (s. Abb. 31).

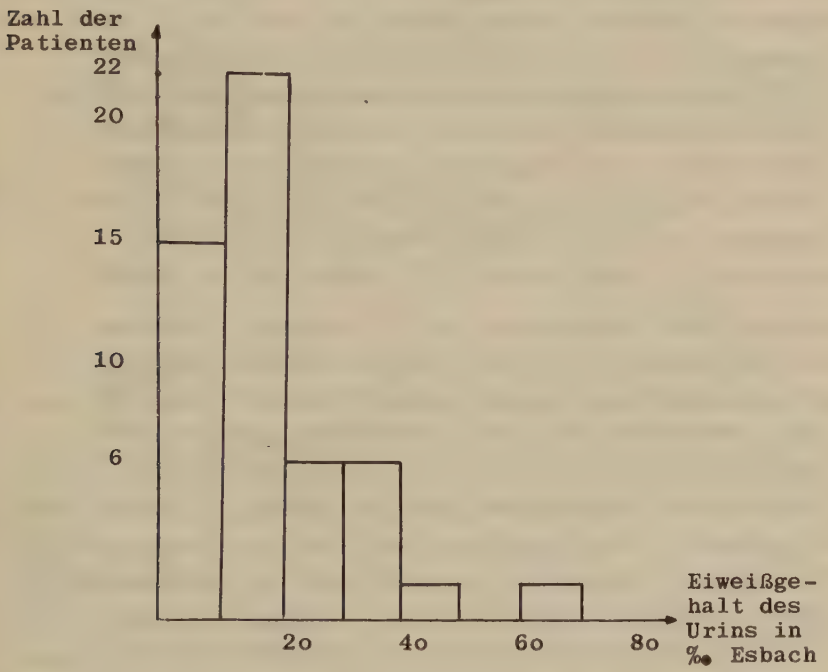

Abb. 31: Eiweißgehalt des Urins in ‰ Esbach.

Gelegentlich weist der Nephroseharn reduzierende Substanzen auf, wobei es sich fast immer um Glucose handelt. Diese Glucosurie ist nicht von einer Hyperglykaemie begleitet; während des Oedemstadiums eines n.S. führt die Glucosebelastung häufig zu einem flachen Kurvenverlauf, d.h. ohne den normalen Blutzuckeranstieg zu erreichen; Resorption im Darm und Rückresorption im Nierentubulus können also herabgesetzt

sein. Wir fanden vor der Steroidtherapie bei 3 Kindern (5,9 %) eine Glucosurie; bei 2 dieser Kinder war sie nur 1mal und zwar jeweils am 1. Tag nachweisbar, bei dem 3. Kind konnte man während der ersten 9 Tage der stationären Aufnahme Glucose im Urin nachweisen.

In vielen Fällen von n.S. sind in der Kammer Erythrozyten nachweisbar. Schon VOLHARD und FAHR (1914) erkannten, daß eine Mikrohämaturie nicht zur differentialdiagnostischen Abgrenzung der reinen Lipoidnephrose von der Mischform (Nephritis-Nephrose) herangezogen werden kann. Auch allgemeine prognostische Schlüsse lassen sich nicht aus dem Vorhandensein einer Mikrohämaturie beim n.S. ziehen (HEYMANN et al. 1958, BLOCK et al. 1948, RILEY 1951, BARNETT et al. 1952).

ARNEIL (1961) berichtete, daß 35 % seiner Fälle von n.S. mit Hämaturie dieses Symptom verloren. Ähnlich wie bei der Hypertension und Hyperazotaemie ist nur eine bis in das oedemfreie Stadium weiterbestehende Hämaturie im Sinne einer nephritischen Komponente prognostisch ungünstig zu bewerten (RILEY und DAVIS 1955). Um zwischen reiner Lipoidnephrose und Mischform unterscheiden zu können, ist es daher wichtig, den Krankheitsverlauf jeweils über längere Zeit zu kontrollieren. Bei 90 % unserer Kinder mit n.S. bestand entweder nur vorübergehend oder dauernd eine Mikrohämaturie. Eine Makrohämaturie wurde niemals beobachtet. Bei 69 % waren die ausgeschiedenen Erythrozytenwerte im pathologischen Bereich (5 und mehr Erythrozyten pro mm^3). Hierunter fallen alle Mischformen. Im Durchschnitt liegen die Zahlen der ausgeschiedenen Erythrozyten bei den Mischformen bedeutend höher als bei der reinen Lipoidnephrose (s. Abb. 32 und 33).

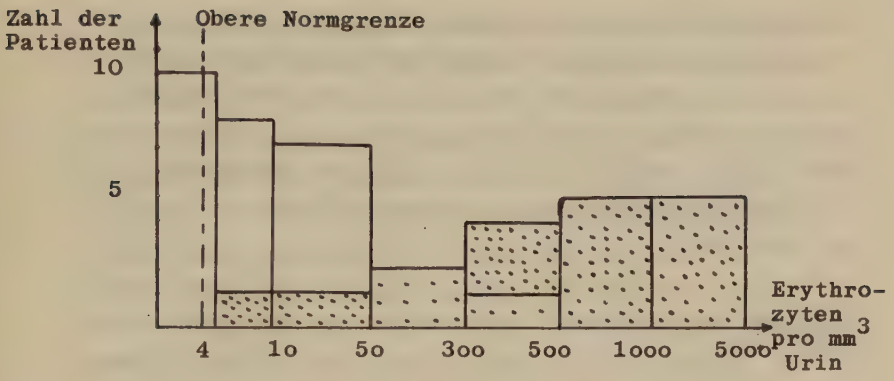

Abb. 32 : Erythrozyten im Urin pro mm^3:
□ = reine Form ⁝⁝ = Mischform.

Befunde	Anzahl d. Pat.	%	Klassifikation			
			Reine Form	%	Mischform	%
Erythroz. <5/mm^3	11	21	11	33,3	Ø	0
Erythroz. >4/mm^3	35	69	17	51,5	18	100
Leukoz. >2o/mm^3	12	23,5	2	6	1o	55,6
hyaline Zylinder	5	9,8	4	12,1	1	5,6
granulierte Zylinder	8	15,6	5	15,2	3	16,7
hyal. u. granul. Zylinder	11	21	7	21,2	4	22,2

Abb. 33 : Urinbefunde unserer Patienten mit nephrotischem Syndrom.

Ein weiteres Unterscheidungskriterium zwischen der reinen Lipoidnephrose und der Nephritis-Nephrose kann uns die Dauer der Erythrocyturie geben. Während bei der reinen Form im Durchschnitt die Eryhtrocyturie etwa 8 Tage andauert, kann sie bei der Mischform bis auf einige wenige Ausnahmen dauernd bestehen (s. Abb. 34).

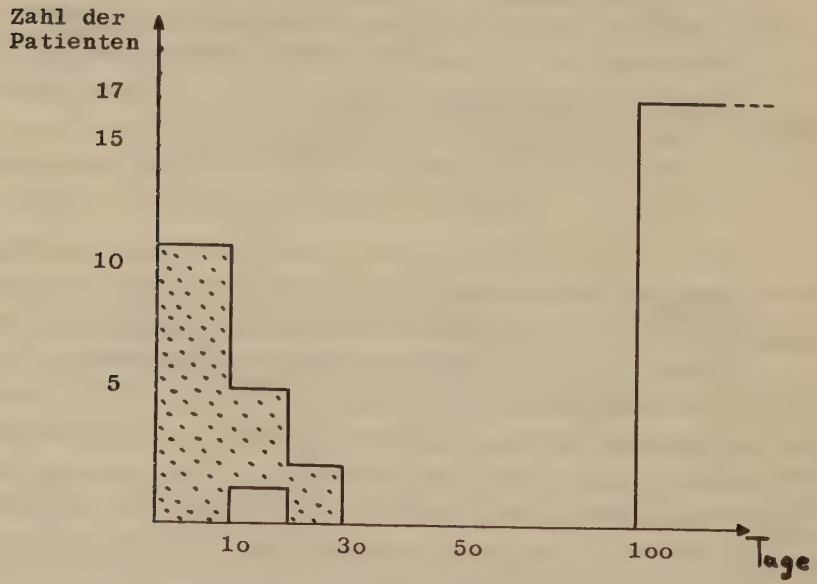

Abb. 34 : Dauer der Erythrozyturie in Tagen: = reine Form, = Mischform.

Im Sediment sind zahlreiche hyaline, nicht selten auch granulierte Zylinder (zugrundegegangene hyalintropfig degenerierte Tubulusepithelzellen) nachweisbar (s. Abb. 33), außerdem Epithelzellen, die doppeltbrechende Lipoidkörperchen enthalten und der Krankheit den Namen gegeben haben. Untersuchungen der Nierenfunktion beim n.S. machen mit den heute zur Verfügung stehenden Methoden keine exakte Differenzierung

zwischen reiner Lipoidnephrose und Mischform möglich. Generell besitzen die Nierenfunktionsprüfungen beim n.S. im Kindesalter eine unbedeutende Aussagekraft.

Bei 10 Kindern (19,6 %) wurde ein i.v.-Pyelogramm durchgeführt, das jedesmal einen normalen Befund ergab. Bei 31 % der Kinder wurde ein Phenolrottest vorgenommen. Während des Oedemstadiums, d.h. bei starker Hypovolaemie und damit verbundener Minderdurchblutung der Nieren fand man jeweils verminderte Sekretionswerte. Im oedemfreien Stadium hingegen waren die Werte der Phenolrotsekretion normal.

BRADLEY et al. (1950) sowie GALAN (1949) fanden beim n.S. sowohl für die glomeruläre Filtration (GFR) als auch für die Nierendurchblutung (RPF) normale oder erhöhte Werte. METCOFF et al. (1951) untersuchte 29 nephrotische Kinder mit Thiosulfat- und Inulin- (GFR-) bzw. PAH-Clearance (RPF). Sie fanden in den meisten Fällen während des Oedemstadiums eine Herabsetzung der GFR, die sich mit Einsetzen der Diurese besserte. Auch BARNETT et al. (1951) fanden eine Abnahme der glomerulären Filtration und Nierendurchblutung im Oedemstadium des n.S.. Sie normalisierten sich wieder bei einsetzender Remission. Wir führten nur bei etwa 12 % der Kinder eine Inulin- bzw. PAH-Clearance durch. Dabei fanden wir im Stadium der Hypovolaemie verminderte Werte, sonst normale oder sogar erhöhte Werte, die Filtrationsfraktion war etwa zu 70 % erhöht.

IV. BEITRAG ZUR DIFFERENTIALDIAGNOSE UND PROGNOSE DES NEPHROTISCHEN SYNDROMS : PROTEINCLEARANCE

Die differentialdiagnostische Unterscheidung zwischen reiner Lipoidnephrose und Nephritis-Nephrose ist nach klinischen Kriterien nicht immer leicht, ja manchmal sogar unmöglich, zumindest haftet ihr in vielen Fällen ein beträchtlicher Unsicherheitsfaktor an. Wie schon früher berichtet, kann man klinisch erst dann von einer Mischform sprechen, wenn die Hypertension, Hyperazotaemie oder Hämaturie über das Oedemstadium hinaus andauern oder noch an Intensität zunehmen. Es ist daher in jedem Fall eine längere Verlaufskontrolle notwendig. Diese drei genannten charakteristischen Symptome müssen jedoch nicht gleichzeitig vorhanden sein, auch können die Befunde zunächst sehr diskret vorliegen, so daß dem Kliniker eine Entscheidung schwerfällt. Da es jedoch im Hinblick auf die Prognose und Therapie des n.S. von entscheidender Wichtigkeit ist, klar zwischen reiner Lipoidnephrose und Mischform unterscheiden zu können, denn die Mischform hat eindeutig die schlechtere Prognose, ist man schon seit langem bestrebt, auf anderen Wegen zum Ziel zu gelangen. Hier wäre zunächst die Nierenbiopsie zu nennen. Wie oben berichtet, besitzt jede Form des n.S. ein charakteristisches morphologisches Bild, so daß im Einzelfall auf Grund der histologischen Befunde diagnostische und prognostische Aussagen gemacht werden können. Leider sind die prognostischen Aussagen auf Grund des histologischen Bildes auch nicht hundertprozentig zuverlässig, seitdem bekannt worden ist, daß deutliche für die Mischform charakteristische histologische Veränderungen reversibel sein können. Auch sind die perkutanen Nadelbiopsien, wenn nicht

serienmäßig durchgeführt, in vielen Fällen frustran, da ja nur immer ein kleinster Gewerbsbezirk erfaßt werden kann, der nicht unbedingt von den morphologischen Veränderungen mitbefallen zu sein braucht. Selbst bei strenger Beachtung der Kontraindikationen ist der Eingriff im Kleinkindesalter nicht ganz ungefährlich und bedarf einer gewissen Erfahrung, so daß er nur erfahrenen Klinikern vorbehalten bleiben sollte. SCHRINER und BERMAN (1957) erlebten bei 150 Biopsien 8mal stärkere Blutungen, die in zwei Fällen chirurgisch behandelt werden mußten. VERNIER et al. (1958) hatten bei 72 Biopsien bei Kindern 6mal Makrohämaturien und 1mal ein perirenales Hämatom .

In dieser Arbeit soll nun eine weitere Methode, mit deren Hilfe diagnostische und prognostische Aussagen über das n.S. im Kindesalter möglich sind, erörtert werden. Es handelt sich um die Clearance spezifischer Plasmaproteinfraktionen. In der Literatur sind schon verschiedentlich solche Messungen durchgeführt und die Ergebnisse zu klinischen und histologischen Daten in Beziehung gesetzt worden. Die methodischen Anforderungen an die Meßgenauigkeit waren jedoch erst erfüllt, als mit immunochemischen Methoden einzelne Proteinfraktionen bekannten und einheitlichen Molekulargewichts exakt erfaßt werden konnten. Mit derart einwandfreier Technik fanden BLAINEY et al. (1960) und SOOTHILL (1962) recht gute Übereinstimmung zwischen differentieller Protein-Clearance und histologischen Veränderungen. Diese Autoren halten das Molekulargewicht für den die Clearancegröße bestimmenden Faktor und schließen daraus auf die Anzahl und Dimension von Poren in der Glomerulummembran.

Sie fanden gute Korrelationen zwischen bestimmten Clearancebefunden und den zugrunde liegenden anatomi-

schen Nierenläsionen; infolgedessen glauben sie, die Nierenbiopsie in den meisten Fällen durch Protein-Clearanceuntersuchungen ersetzen zu können.

HITZIG et al. (1965) dagegen fanden nicht so eindeutige und klar deutbare Ergebnisse. Diese Autoren räumen weiterhin der Biopsie das Primat unter den diagnostischen Maßnahmen ein.

In dieser Arbeit werden die Ergebnisse der Protein-Clearance zu den klinischen Daten in Beziehung gesetzt. Auf die Nierenbiopsie wurde verzichtet, so daß Korrelationen zu histologischen Befunden nicht aufgestellt werden können.

Material

Ca. 50 % der Kinder sind zur Nachuntersuchung erschienen. Abb. 35 zeigt die vorgenommenen Untersuchungen und ihre Ergebnisse.

Nur bei 10 Kindern bestand eine Proteinurie. Bei diesen 10 Kindern mit n.S. wurden 13 Protein-Clearancebestimmungen vorgenommen. Nach klinischen Kriterien waren 3 dieser Kinder an einer reinen Lipoidnephrose erkrankt; bei 6 Kindern bestand eine Nephritis-Nephrose; eins dieser Kinder litt an einem familiären n.S.; bei der 10. Patientin war nach klinischen Kriterien die Diagnose nicht eindeutig zu stellen, der Verlauf ließ jedoch eher auf eine Mischform schließen.

Patienten	RR	BSG	Ges.E. g%	Chol. mg%	H.N. mg%	Na mVal/l	K mVal/l	Cl mVal/l	Ca mVal/l
1. S.Sch.	12o/75	1/2	8,4	19o	9,3	139	3,8	11o,3	5,3
2. F.Sch.	11o/7o	7/14	7,7	188	17	13o	3,95	112,9	5,15
3. G.G.	11o/7o	6/2o	8	218	12,8	14o	4,5	1o6,9	5,2
4. W. Ph.	13o/8o	3/1o	7,2	26o	15,2	14o	3,4	1o6	5,3
5. M.H.	11o/7o	4/1o	7,3	17o	9,7	135	4,25	11o	5,4
6. A.T.	12o/85	2/7	7,3	21o	7,2	135	3,9	1o9	4,8
7. E.B.	14o/1oo	6/12	7,8	154	17	135	4,35	1o3	5,35
8. H.V.	11o/7o	3/7	6,9	2oo	12,9	136	4,5	1o4	5,4
9. S.B.	12o/75 11o/7o	115/12o 4/1o	4,5 7,1	48o 191,6	17,1 13,8	134 143	3,7 3,9	1o8,6 111,1	4,3 5,1
1o. H.D.	175/13o 13o/1oo	32/62 18/35	5,2 4,8	167 244	6,3 1o,7	143 138	3,9 4,2	1o8,5 11o,3	4,5 4,4
11. L.B.	11o/7o	2o/48	6,7	24o	11,1	132	3,7	1oo	4,9
12. M.T.	12o/8o 11o/7o	16/42 2/3	5,8 6,1	335 242	1o,4 11,4	135 141	4,75 4,45	1o3 11o	4,2 4,8
13. R.B.	11o/7o	5/1o	6,3	256	1o,1	14o	3,2	1o7	4,8
14. W.M.	11o/7o	5/19	5,9	292	7,6	14o	4,25	1o6	4,4
15. S.D.	135/85 14o/9o	1o/2o 1oo/1o6	6,6 3,57	37o 67o	1o,3 13,5	136 12o	3,45 3,85	1o5,8 96	4,9 5,o
16. P.B.	175/8o	13/29	6,2	3o8	1o,8	139	3,65	99	4,8
17. M.Sch.	15o/95	3/11	6,7	24o	13,2	141	4.o5	1o2	4,4
18. P.K.	15o/9o	29/6o	5,7	29o	11,7	14o	4,3	1o6	4,4
19. A.F.	12o/6o	1o/36	5,95	192	1o,6	138	4,1	1o2	5,3
2o. U.St.	11o/7o	33/56	5,7	2o2	11,5	136	4,2	1oc	5,2
21. H.M.	125/85	5/15	6,2	142	12,2	135	4,8	1o4	5,6
22. K.-P.T.	13o/8o	12/18	6,1	172	1o,6	136	5,o	1oo	4,9
23. W.B.	115/75	9/23	5,61	198	16,8	135	4,9	1o3	4,7
24. H.K.	11o/6o	7/15	5,96	174	14,7	137	4,4	99	5,1

PO_4 mg%	AST	BB	Alb.	α_1	α_2	β	γ	β_A/β_C	Gesamt-Komplement (KWAPINSKY)	Quantit. Ouchterlony-T.
						rel %				
3,7	<2oo	norm.	7o	3	6	8	13		9o %	
4,2	< 5o	"	6o	3	9	9	19		85 %	
4,9	335o	"	74	3	6	8	9		9o %	
3,9	<2oo	"	6o	3	1o	14	13		9o %	
3,9	4oo	"	62	4	8	9	17		8o %	
5,o	<2oo	"	57	3	13	12	15		9o %	
2,7	2oo	"	62	3	6	13	16	norm.		+
4,1	2oo	"	66	4	6	11	13	"		+
4,3	<2oo	"	28 68	9 4	32 9	16 9	15 1o	" 1/2		++
5,6	< 5o	"	53 57	8 3	18 19	12 11	9 1o	leicht norm.		++
4,2	<2oo	"	58	3	1o	14	15	"		+
4,1	<2oo	"	53 69	6,9 4	15,5 8	14,6 9	1o 1o	2 norm.		+
4,3	6o	"	66	4	8	11	11	"		+
3,5	<2oo	"	49	6	17	14	14	"		+
3,2	<2oo	"	7o 2o	4 6	8 46	1o 21	8 7	" 2		+++
3,9	<2oo	"	58	5	16	13	8	norm.		+
3,2	<2oo	"	71	4	9	8	8	"		+
3,1	<2oo	"	51	4	18	15	12	12		+
4,3	2oo	"	65	4	8	12	11			
4,7	< 5o	"	61	4	11	11	13			
4,9	<2oo	"	57	4	9	12	18			
4,1	2oo	"	62	5	9	11	13			
3,9	2oo	"	62	5	1o	11	12			
4,6	<2oo	"	64	5	11	11	9			

Urinmenge in 24 Std.	spez. Gewicht	Esb. ‰	Glucosurie	Kammer (mm³)	Alb	α_1	α_2	β	γ	Quantit. Ouchterlony-T.
					rel %					
8oo	1o18	Ø	Ø	Ø						
8oo	1o18	Ø	Ø	Ø						
65o	1o18	Ø	Ø	Ø						
8oo	1o2o	Ø	Ø	Ø						
6oo	1o2o	Ø	Ø	Ø						
5oo	1o22	Ø	Ø	Ø						
15oo	1o16	Rodans.	Ø	32 Ery						
8oo	1o12	Ø	Ø	Ø						
215 85o	1o35 1o19	12 Ø	Ø	23 Leuk 7 Ery	75	8		1o	7	+
18o 39o	1o31 1o22	3 1,8	Ø	136 Leuk 5 Ery	92	85 3		15 5		++
65o	1o2o	1	Ø	174 Ery	7o	8		13	9	+
32o 9oo	1o27 1o2o	1,3 Ø	Ø	Ø	66		14	13	7	+
43o	1o25	o,6	Ø	1o72 Ery	69	15		16		+
19o	1o23	15	Ø	hyaline gran. Zyl.	85	8		6	1	+
54o 33o	1o22 1o32	1,2 2o	Ø +	granul. Zyl.	88 73 75	3 9	7 16 5	2 9 8	2 2 3	+++
6oo	1o2o	1	Ø	224 Ery	76			24		+
11oo	1o2o	2,3	Ø	6 Ery	86	3		8	3	+
13oo	1o19	1,7	Ø	1 hyal.Zyl. 13 Ery	84	7		8	1	+
9oo	1o16	Ø	Ø	Ø						
85o	1o17	Ø	Ø	Ø						
11oo	1o16	Ø	Ø	Ø						
1o5o	1o18	Ø	Ø	Ø						
95o	1o19	Ø	Ø	Ø						
8oo	1o2o	Ø	Ø	Ø						

Abb. 35: (s.S. 43 bis 45) Untersuchungsbefunde und ihre Ergebnisse.

Methodik

Es wurden folgende Proteinfraktionen sowohl im Serum als auch im Urin bestimmt: Albumin, α_1-Lipoprotein, α_1-saures-Glykoprotein, α_2-Makroglobulin, $\alpha_2(\beta)$-Lipoprotein, β_{1A}/β_{1C}-Globulin, Coeruloplasmin, Transferrin, IgA-, IgM- und IgG-Globulin. Abb. 36 zeigt die Normalwerte dieser Proteine im Serum in g%.

Serumproteinfraktionen	Normalwerte in g%
Albumin	3,5 - 4,5
α_1-Lipoprotein	o,25 - o,4
α_1-saures Glykoprotein	o,o7 - o,1
α_2-Makroglobulin	o,2 - o,4
β_{1A}/β_{1C}-Globulin	o,o35
$\alpha_2(\beta)$-Lipoprotein	o,3 - o,4
Coeruloplasmin	o,o3 - o,o5
Transferrin	o,2 - o,3
IgA	o,1
IgM	0,o75
IgG	1,2 - 1,8

Abb. 36 : Normalwerte einzelner Serumproteinfraktionen in g% (59).

Die einzelnen Fraktionen wurden mit der zweidimensionalen Immunodiffusion nach OUCHTERLONY bestimmt; Mit einem besonderen Stanzgerät wird in eine Agarschicht ein Rosettenmuster eingestanzt. Dieses besteht aus einem zentralen Loch für das Antiserum, das in gleichmäßigen Abständen kreisförmig von Löchern

für die Antigene umgeben ist, welche in fallender Konzentration eingefüllt werden. Die Diffusionszeit beträgt 24 ± 1/2 Std., nach dieser Zeit haben sich die Präcipitatlinien entwickelt. Dann bestimmt die Endkonzentration, bei der noch ein sichtbares Präcipitat auftritt. Zur Ausschaltung von Unregelmäßigkeiten in der Diffusion wurde bei jeder Bestimmung ein Normalserum mitgeführt. Die Resultate werden sowohl im Serum als auch im Urin als Titerstufen des Normalserums angegeben (z.B. Ig-G-Globulin = 1/8 der Norm oder α_2-Makroglobulin = 2-fach vermehrt gegenüber der Norm).

Es wurde ein 24-Stunden-Sammelurin verwandt, der je nach Proteingehalt durch Dialyse unterschiedlich stark konzentriert wurde. Die Ergebnisse wurden auf den nicht konzentrierten Urin umgerechnet.

Die Blutentnahme erfolgte am Ende der Urinsammelperiode. Die Berechnung der Clearance für jedes einzelne Protein erfolgte nach der Gleichung von van SLYKE (1928) mit Angabe der Ergebnisse in ml pro 24 Std. oder in ml pro Minute:

$$\text{Clearance} = \frac{U \times V}{P} = \frac{\text{Urinkonzentration x Urinvolumen/24 Std}}{\text{Plasmakonzentration}}$$

$$= \text{ml/24Std.}$$

Die Clearancewerte einzelner Proteine wurden ferner auch mit Albumin-Clearance (=1oo % gesetzt) korreliert:

$$\text{Prozentuale Clearance für Protein X} = \frac{\text{ClearanceX x 1oo}}{\text{Clearance-Albumin}}$$

= % der Albumin-Clearance.

In graphischen Darstellungen wurden die prozentualen Clearancewerte (Ordinate) gegen die Molekulargewichte der einzelnen Proteine (Abszisse) in doppelt logarith-

mischem Koordinatensystem aufgetragen. Abb. 37 zeigt die Molekulargewichte der bestimmten Proteine.

Serumproteinfraktionen	Molekulargewicht
Albumin	69 ooo
α_1-Lipoprotein	25o ooo
α_1-saures-Glykoprotein	4o ooo
α_2-Makroglobulin	9oo ooo
α_2 (β) - Lipoprotein	34oo ooo (1 3oo ooo)
β_{1A}/β_{1C} - Globulin	
Coeruloplasmin	151 ooo
Transferrin	88 ooo
IgA	16o ooo
IgM	1 ooo ooo
IgG	156 ooo

Abb. 37: Molekulargewicht der bestimmten Proteine (48).

Ergebnisse

Bei jedem einzelnen Patienten wurden die o.g. Proteinfraktionen im Serum und im Urin, sofern nachweisbar, quantitativ bestimmt (s. Abb. 38). Anschließend wurde die Clearance für jedes einzelne Protein berechnet (s. Abb. 39).

Die erhaltenen Werte wurden in % der Albumin-Clearance (Albumin-Clearance = 1oo %) umgerechnet (s. Abb. 4o) und gegen die Molekulargewichte in doppelt logarithmischem Koordinatensystem aufgetragen (s. Abb. 41-51).

Im Serum:

Patienten	Alb.	α_1L	α_1s.G.	α_2M	$\alpha_2(\beta)$L	β_{1A}/β_{1C}	Coerul.	Transf.	IgA	IgM	IgG
E.B	norm	norm	norm	norm	norm	norm	norm	norm	norm	norm	leicht↓
H.V.	"	"	"	"	1/2	"	1/2	"	"	1/2	leicht↓
S.B	1/4	2	1/2	8	4	"	norm	"	"	norm	1/4
	norm	norm	norm	norm	1/2	1/2	1/3	leicht↓	1/4	"	1/2
H.D.	norm	norm	norm	4	norm	leicht↑	norm	norm	1/2	4	1/2
	"	"	2	2	"	norm	1/2	"	1/4	4	1/2
L.B.	"	"	norm	2	"	"	norm	"	norm	norm	norm
M.T.	"	"	2	2	"	2	1/2	"	"	"	"
R.B.	leicht↓	"	1/2	2	2	norm	norm	"	"	"	1/2
W.M.	leicht↓	"	leicht↓	4	3	"	"	leicht↓	"	3	1/2
S.D.	norm	norm	leicht↓	norm	norm	norm	1/3	leicht↓	norm	norm	1/2
	1/6	"	1/4	6	8	"	1/4	1/4	1/2	"	1/3o
	norm	leicht↑	norm	4	2	2	1/6	1/2	leicht↓	"	1/8
P.B.	norm	norm	norm	norm	norm	norm	1/3	norm	1/2	"	1/3
M.Sch.	"	"	leicht↑	2	"	"	1/2	"	leicht↓	leicht↓	1/2
P.K.	"	"	norm	4	4	2	norm	"	norm	1/3	1/2

Abb. 38: (s.S. 49 u. 50) Relativgehalt der Eiweißfraktionen (Quantitativer Ouchterlony-Test); Zusammenstellung der quantitativ bestimmten Proteinfraktionen im Serum bzw. Urin. Sowohl im Serum als auch im Urin wird der Gehalt der Eiweißfraktionen als Titerstufe des Normalserums angegeben. Der Gehalt der Eiweißfraktionen im Urin ist auf den nicht konzentrierten Urin umgerechnet worden (vgl. Text S. 46).

Im Urin:

Alb.	α_1L	α_1s.G.	α_2M	$\alpha_2(\beta)$L	β_{1A}/β_{1C}	Coerul.	Trans.	IgA	IgM	IgG	Konzentrat. des Urins
1/8	Ø	1/15	Ø	Ø	1/5o	1/15	1/15	1/15	Ø	1/15	15fach
1/1o-1/2o	Ø	1/5	Ø	Ø	Ø	1/1o	1/1o	Spuren	Ø	1/2o	1ofach
1/5o	1/1ooo	1/2	Ø	Ø	1/3	1/6o	1/15	1/5oo	Ø	1/25o	15 "
1/4o	Ø	1/1o	Ø	Ø	Ø	1/4o	1/3o	1/2o	1/2o	1/32o	2o "
1/2o	Ø	1/5	Ø	Ø	Ø	1/4o	1/2o	1/32o	Ø	1/16o	2o "
1/16o	Ø	1/8o	1/64o	Ø	Ø	1/16o	1/8o	1/64o	Ø	1/5ooo	2o "
1/3	Ø	norm	Ø	Ø	Ø	1/1o	1/2	1/16o	Ø	1/25oo	1o "
1/45	1/15oo	1/3o	Ø	Ø	1/24o	1/24o	1/6o	1/24o	Ø	1/24o	15 "
norm	1/4o	3	1/3oo	Ø	norm	norm	norm	1/1o	ø	1/8o	1o "
1/25	1/4oo	1/25	Ø	Ø	1/2oo	1/4oo	1/5o	1/8oo	Ø	1/15oo	14 "
1/5o	Ø	1/2o	Ø	Ø	Ø	1/2oo	1/1oo	1/7oo	Ø	1/35oo	12 "
1/2o	1/75o	1/6	1/4oo	Ø	1/7o	1/2oo	1/12	1/2o	Ø	1/2oo	12 "
1/15	1/19oo	1/1o	Ø	Ø	1/6oo	1/4o	1/4o	1/8o	Ø	1/64o	1o "

(Fortsetzung von Abb. 38)

Abb. 39 : Clearance der einzelnen Proteinfraktionen in ml/24 Std. , ml/24 Std./1,73 m^2 und ml/Min./1,73 m^2.

S.B.:

Proteinfraktionen	ml/24Std.	ml/24Std/1,73m^2	ml/Min/1,73m^2
Albumin	1o7,5	3o4,88	o,21
α_1s.Gl.	28,67	81,42	o,o56
β_{1A}/β_{1C}	4,3	12,21	o,oo8
Coeruloplasmin	14,33	4o,7	o,o28
Transferrin	14,33	4o,7	o,o28
IgA	14,33	4o,7	o,o28
IgG	57,33	162,8	o,113

H.D.:

Proteinfraktionen	ml/24Std.	ml/24Std/1,73m^2	ml/Min/1,73m^2
Albumin	12	25,92	o,o18
α_1s.Gl.	36	77,76	o,o54
Coeruloplasmin	18	38,88	o,o27
Transferrin	18	38,88	o,o27
IgA	Spuren		
IgG	18	38,88	o,o27
Albumin	26	59,28	o,o41
α_1L	o,39	o,89	o,ooo615
α_1s.Gl.	97,5	222,3	o,154
β_{1A}/β_{1C}	13o	296,4	o,2o5
Coeruloplasmin	13	29,64	o,o2o5
Transferrin	26	59,28	o,o41
IgA	3,12	7,11	o,oo456
IgG	3,12	7,11	o,oo456

L.B.:

Proteinfraktion	ml/24Std.	ml/24Std/1,73m^2	ml/Min/1,73m^2
Albumin	16,25	17,55	o,o12
α_1s.Glyk.	65	7o,2	o,o48
Coeruloplasmin	16,25	17,55	o,o12
Transferrin	21,67	23,4	o,o1625
IgA	32,5	35,1o	o,o24
IgM	32,5	35,1o	o,o24
IgG	2,o3	2,19	o,oo152

M.T.:

Proteinfraktion	ml/24Std.	ml/24Std/1,73m^2	ml/Min/1,73m^2
Albumin	16	41,28	o,o28
α_1s.Glyk.	32	82,56	o,o56
Coeruloplasmin	16	41,28	o,o28
Transferrin	16	41,28	o,o28
IgA	1	2,58	o,oo18
IgG	2	5,16	o,oo36

R.B.:

Proteinfraktion	ml/24Std.	ml/24Std/1,73m^2	ml/Min/1,73^2
Albumin	2,69	4,65	o,oo32
α_1s-Glyk.	1o,67	18,46	o,o128
α_2-M	o,36	o,62	o,ooo43
Coeruloplasmin	2,69	4,65	o,oo32
Transferrin	5,38	9,3	o,oo64
IgA	o,72	1,24	o,ooo86
IgG	o,172	o,29	o.ooo2

W.M.:

Proteinfraktion	ml/24Std.	ml/24Std/1,73m^2	ml/Min/1,73m^2
Albumin	63	184,59	o,128
α_1-s.Glyk.	19o	556,7	o,39
Coeruloplasmin	19	55,67	o.o39
Transferrin	95	278,35	o,193
IgA	1,2	3,516	o,oo24
IgG	o,15	o,44	o,ooo3

P.B.:

Proteinfraktion	ml/24Std.	ml/24Std/1,73m^2	ml/Min/1,73m^2
Albumin	12	15,24	o,o1o6
α_1s.-Glyk.	3o	38,1o	o,o265
Coeruloplasmin	9	11,43	o,oo795
Transferrin	6	7,62	o,oo53
IgA	1,7	2,159	o,oo15
IgG	o,5	o,635	o,ooo44

M. Sch.:

Proteinfraktion	ml/24Std.	ml/24Std/1,73m^2	ml/Min/1,73m^2
Albumin	55	79,2	o,o55
α_1-L	1,47	2,12	o,oo145
α_1s.-Glyk.	183	283,52	o,19
α_2-M.	1,48	2,13	o,oo15
β_{1A}/β_{1C}	15,7	23,71	o,o16
Coeruloplasmin	11	15,84	o,o11
Transferrin	91,7	132,o5	o,o91
IgA	9,1	13,2	o,oo91
IgG	11	15,84	o,o11

P.K.:

Proteinfraktion	ml/24Std.	ml/24Std/1,73m^2	ml/Min/1,73m^2
Albumin	88,67	1o4,63	o,o73
α_1-L	o,7	o,826	o,ooo57
α_1s.-Glyk.	133	156,94	o,1o9
β_{1A}/β_{1c}	1,1	1,298	o,ooo9
Coeruloplasmin	33,25	39,235	o,o27
Transferrin	33,25	39,235	o,o27
IgA	16,625	19,62	o,o135
IgG	4,15	4,897	o,oo28

S.D.:

Proteinfraktion	ml/24Std.	ml/24Std/1,73m^2	ml/Min/1,73m^2
Albumin	12	22,56	o,o16
α_1-L	o,36	o,68	o,ooo46
α_1s.-Glyk.	18	33,84	o,o23
β_{1A}/β_{1C}	2,25	4,23	o,oo29
Coeruloplasmin	6,75	12,69	o,oo86
Transferrin	9	16,92	o,o115
IgA	2,25	4,23	o,oo29
IgG	4,5	8,46	o,oo58
Albumin	198o	3495	2,43
α_1-L	8,25	14,6	o,o1
α_1s-Glyk.	396o	699o	4,86
α_2-M	o,18	o,32	o,ooo22
β_{1A}/β_{1C}	33o	584,1	o,4
Coeruloplasmin	132o	2336,4	1,62
Transferrin	132o	2336,4	1,62
IgA	66	116,82	o,o81
IgG	123,75	226,12	o,16

S.D.: (Fortsetzung)

Proteinfraktion	ml/24Std.	ml/24Std/1,73m^2	ml/Min/1,73m^2
Albumin	122,8	221,o4	o,1535
α_1-L	7,68	13,8	o,oo53
α_1-s.-Glyk.	122,8	221,o4	o,1535
β_{1A}/β_{1C}	7,68	13,8	o,oo53
Coeruloplasmin	46	82,9	o,o318
Transferrin	122,8	221,o4	o,1535
IgA	3,84	6,9	o,oo265
IgG	16	28,8	o,o11

Patient	Klassifikation	Alb. %	α_1L %	α_1s.Glyk. %	α_2M %	$\alpha_2(\beta)$L %	β_{1A}/β_{1C} %	Coerul. %	Transf. %	IgA %	IgM %	IgG %
S.B.	L	1oo		26,7					13,3	13,3		53,3
H.D.	M	1oo		3oo					15o	Spuren		15o
		1oo	1,5	375			5oo	5o	1oo	12		12
L.B.	M	1oo		4oo				1oo	133,4	2oo	2oo	12,5
M.T.	L	1oo		2oo				1oo	1oo	6,3		12,5
R.B.	M	1oo		396,6	13,4			1oo	2oo	26,8		6,4
W.M.	L	1oo		3oo				3o	15o	1,9		o,24
P.B.	M	1oo		25o				75	5o	14,2		4,2
M.Sch.	M	1oo	2,7	332,7	2,7		28,5	2o	166,7	16,7		2o
P.K.	M	1oo	o,78	15o			1,24	37,5	37,5	18,8		4,6
S.D.	M	1oo	3	15o			18,75	56,3	75	18,75		37,5
		1oo	o,42	2oo	o,oo9		16,7	66,7	66,7	3,3		6,3
		1oo	6,25	1oo			6,25	37,5	1oo	3,13		13

Abb. 40 : Prozentuale Clearance (Albumin-Clearance = 1oo %),
L = reine Lipoidnephrose, M = Mischform.

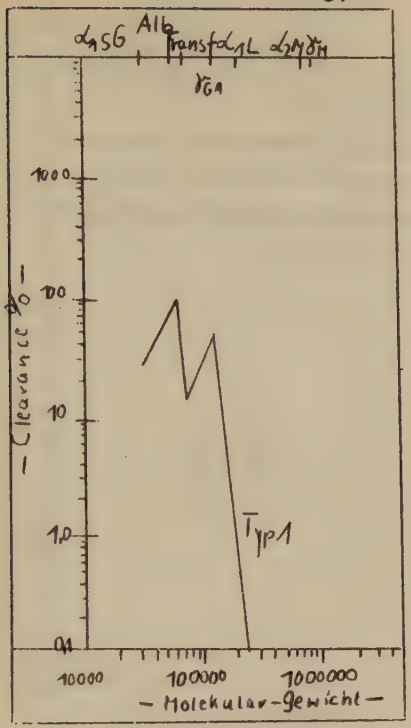

Abb. 41:

S.B.: reine Lipoidnephrose nach klinischen Kriterien; Kurventyp I.

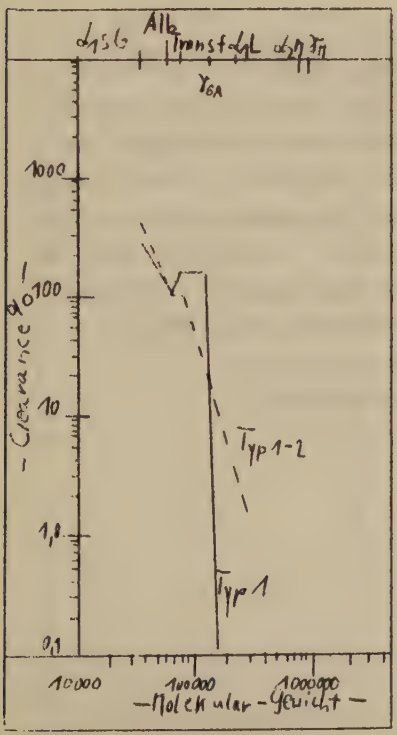

Abb. 42:

H.D.: Non-Responder; nach klinischen Kriterien fragliche Mischform; unter alleiniger Steroidtherapie Kurventyp I;
Unter kombinierter Imurel ^{R} -Therapie Kurventyp 1 - 2 !

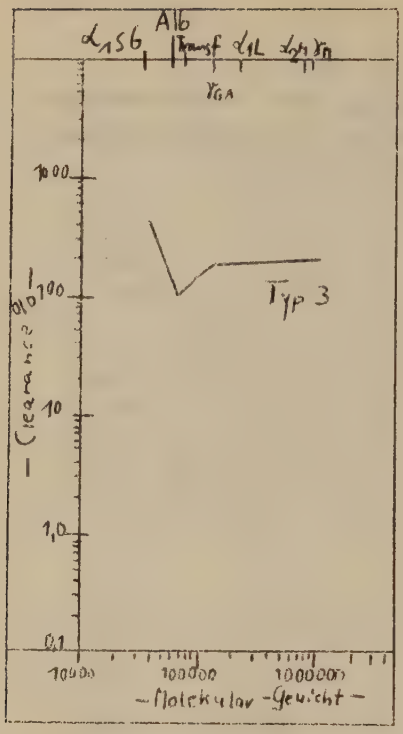

Abb. 43:
L.B.: Mischform (chron. Glomerulonephritis mit nephrotischem Einschlag); Kurventyp 3.

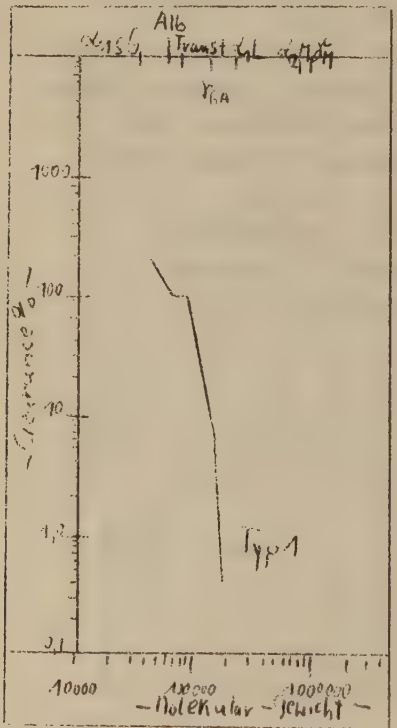

Abb. 44:
M.T.: reine Lipoidnephrose nach Zentropilmedikation; Non-Responder; nach einer mit Steroiden kombinierten Imurel ^{R} -Therapie trat am 87. Tag eine vollständige Remission ein, die bis jetzt anhält;
Kurventyp 1.

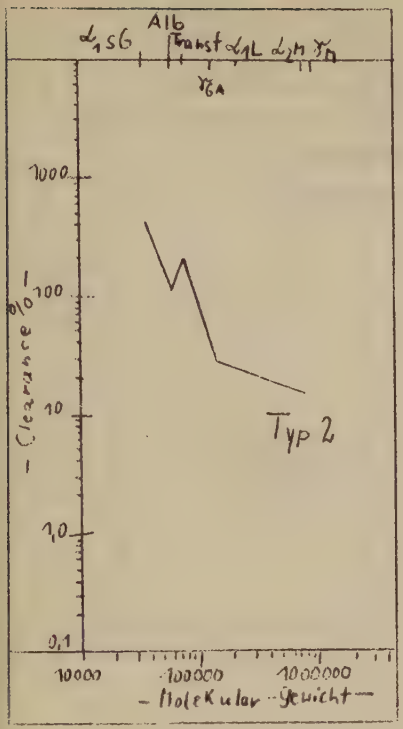

Abb. 45:
R.B.: Mischform bei Purpura anaphylactoidea (Schönlein-Henoch);
Kurventyp 2.

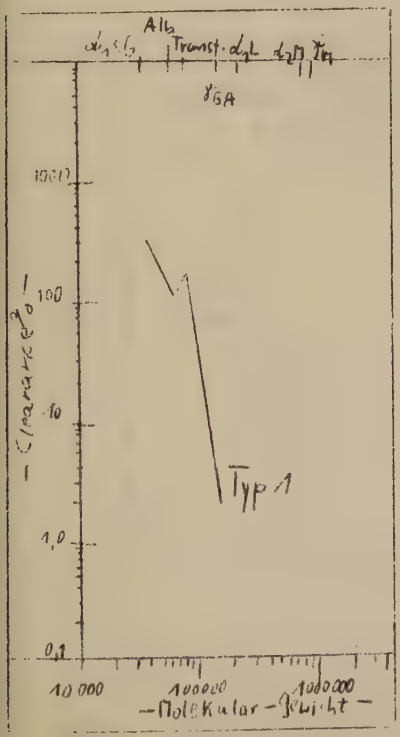

Abb. 46:
W.M.: nach klinischen Kriterien reine Lipoidnephrose;
Frequent-Relapser;
Kurventyp 1.

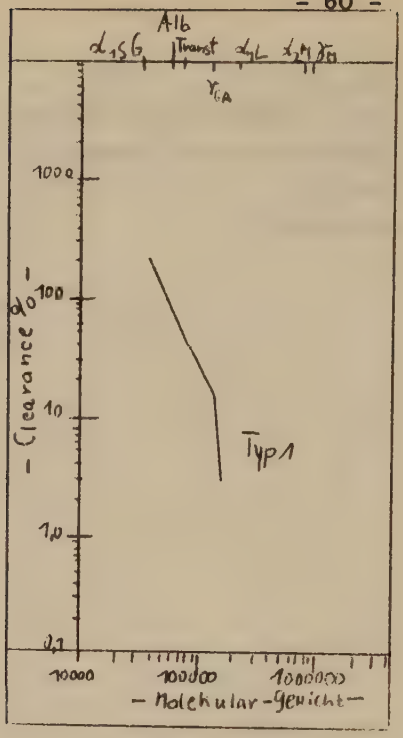

Abb. 47:
P.B.: Mischform,
familiäres nephrotisches
Syndrom;
Kurventyp 1.

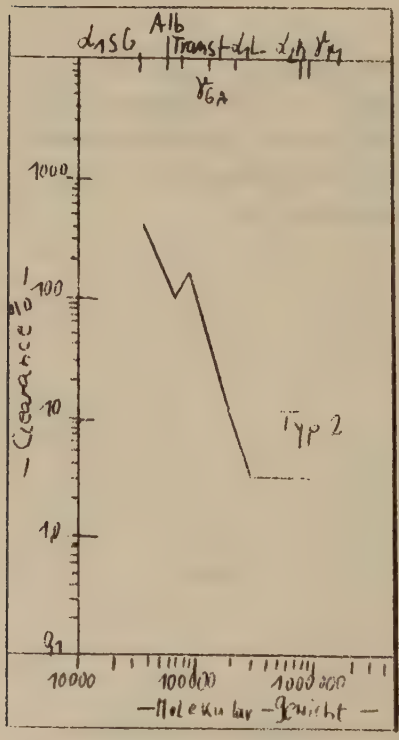

Abb. 48 :
M.Sch.: Mischform;
Kurventyp 2.

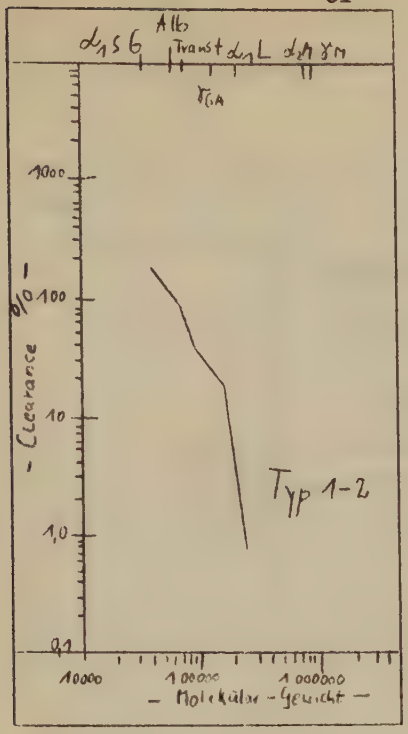

Abb. 49:
P.K.: Mischform;
Kurventyp 1 - 2 !

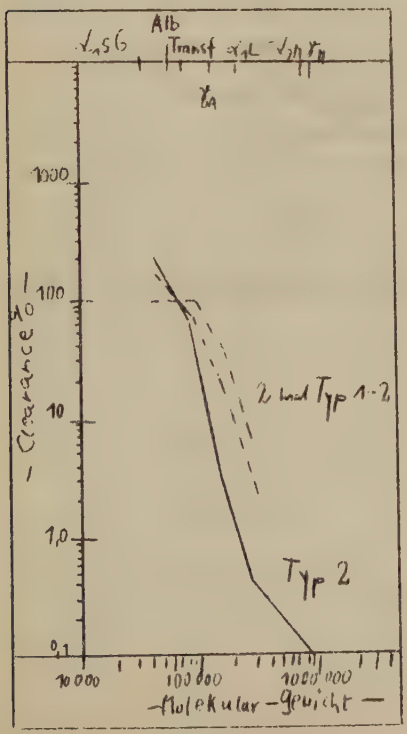

Abb. 50:
S.D.: nach klinischen Kriterien Mischform;
Frequent-Relapser;
2 mal Kurventyp 1 - 2,
1 mal Kurventyp 2.

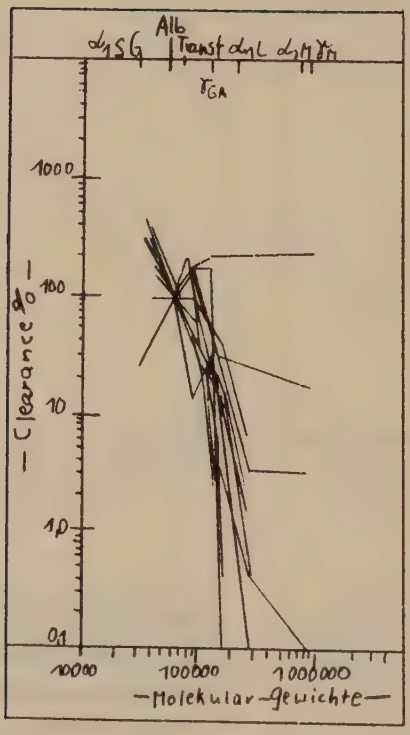

Abb. 51:

Zusammenstellung sämtlicher Kurven.

In Anlehnung an den Vorschlag von SQUIRE und SOOTHILL (1962) wurden 4 Typen der graphisch dargestellten Kurven unterschieden:

Typ 1 = " steile Kurve "
Typ 1-2 = " flachere Kurve "
Typ 2 = " flache Kurve "
Typ 3 = " horizontale Kurve "

Von HITZIG und Mitarbeitern (30) wurde der Intermediärtyp 1-2 nicht dargestellt, da zwischen IgG-Globulin und α_2-Makroglobulin keine weiteren Fraktionen bestimmt wurden. Doch gerade dieser Kurventyp ist im Hinblick auf die Differentialdiagnose zwischen reiner Lipoidnephrose und Nephritis-Nephrose, wie noch gezeigt werden soll, von entscheidender Bedeutung. Dadurch, daß wir das α_1-Lipoprotein mit einem Molekulargewicht von 25o ooo bestimmten, war es uns leicht möglich, diesen intermediären Typ 1-2 zu definieren.

Die Diagramme werden folgendermaßen gedeutet:

Beim Typ 1 ist das Glomerulumfilter lediglich für relativ kleinmolekulare Proteine durchlässig, d.h. in absteigender Reihenfolge für Glykoproteine, Albumin, Transferrin und Coeruloplasmin sowie in geringerem Maße für IgG- und IgA-Globulin. Größere Proteinmoleküle werden praktisch vollständig zurückgehalten.

Beim Typ 1-2 werden die Proteine bis zum α_1-Lipoprotein (MG = 25o ooo) ausgeschieden. Dagegen treten beim Typ 2 auch Proteine mit Molekulargewichten bis zu 1oo ooo (IgM-Globulin) durch die Glomerulummembran durch, allerdings mit deutlicher Prädilektion der kleineren Moleküle.

Beim Typ 3 schließlich ist die Selektion weitgehend aufgehoben, d.h. die Proportionen der Einzelproteine

zueinander sind im Urin annähernd die gleichen wie im Blut.

Bei jedem einzelnen Patienten wurde nun beurteilt, in welchen Clearancetyp seine Kurve einzureihen sei. Die Einordnung ist immer eindeutig möglich. Ordnet man die Patienten nach der klinischen Diagnose in Gruppen ein (s.o.), so könnte unser Patientengut folgendermaßen aufgeteilt werden:
3 reine Lipoidnephrosen;
7 Mischformen, davon 1 fragliche Nephritis-Nephrose und 1 familiäres nephrotisches Syndrom.

Setzt man nun die klinische Diagnose zum jeweiligen Clearancetyp in Beziehung, so sind folgende eindeutige Beobachtungen zu machen:

Die 3 Kinder mit der reinen Lipoidnephrose zeigten alle den Kurventyp 1, " steile Kurve " genannt, d.h. es wurden nur Proteine bis zu einem Molekulargewicht von 160 000 (IgA-Globulin) ausgeschieden und diese nur in sehr geringer Menge. Dies entspricht vollständig den in der Literatur veröffentlichen Ergebnissen. Von den als Nephritis-Nephrose diagnostizierten bzw. vermuteten Fällen hatte 1 Kind eindeutig den Typ 1-2, ein anderes 2mal den Typ 1-2 und 1mal während eines Rezidivs den Typ 2; 2 weitere Kinder zeigten eindeutig den Typ 2, ein Kind (chronische Glomerulonephritis mit nephrotischem Einschlag) hatte sogar den Typ 3 (s. Abb. 52).

Patienten	Klinische Diagnose		Anzahl der Clearance-unters.	Protein-Clearance-typ			
	Reine Form	Mischform		1	1-2	2	3
S.B.	+		1	+			
M.T.	+		1	+			
W.M.	+		1	+			
R.B.		+	1			+	
S.D.		+	3		++	+	
M.Sch.		+	1			+	
P.K.		+	1		+		
L.B.		+	1				+
H.D.		(+)	2	+	+		
P.B.		+ famil.n.S.	1	+			

Abb 52 : Übersicht über sämtliche Protein-Clearanceuntersuchungen.

Und nun zu dem Kind mit der fraglichen Mischform nach klinischen Kriterien: Wir fanden 1mal den Typ 1, das Kind stand zu dieser Zeit unter Steroidtherapie, auf die es nicht ansprach. Unter der anschließend vorgenommenen Therapie mit Imurel (s.u.), ein Immunsuppressivum, fanden wir jedoch eindeutig den Kurventyp 1-2, so daß, da bei der reinen Lipoidnephrose immer nur der Typ 1 vorkommt, eine Mischform angenommen werden kann.

Aus unseren Ergebnissen fällt ein Befund heraus. Wahrscheinlich handelt es sich um einen Bestimmungsfehler, leider konnte die Untersuchung nicht wiederholt werden.
Ein Patient mit familiärem n.S., der klinisch eindeutig das Bild einer Mischform bot, zeigte den Kurven-

typ 1. Da nur eine Einzeluntersuchung vorliegt, ist nicht eindeutig zu sagen, ob dies eine Eigenart des familiären n.S. ist oder ob ein Bestimmungsfehler vorliegt. Bei fraglichen Fällen ist daher eine mehrmalige Untersuchung angebracht, um Unklarheiten zu beseitigen.

Schlußfolgerungen .

Läßt man diese eine Ausnahme außer Betracht, so kann man feststellen, daß gute Korrelationen zwischen den bestimmten Clearancebefunden und den klinischen Diagnosen bestehen. Es ist, wie an Hand dieser Untersuchungen gezeigt wurde, durchaus möglich, aus dem Kurventyp bei den Protein-Clearanceuntersuchungen diagnostische und vor allem prognostische Aussagen zu machen. Auch wir möchten daher annehmen, daß die Nierenbiopsie, zumal sie im Kindesalter nicht ganz ungefährlich ist, in den meisten Fällen durch Protein-Clearanceuntersuchungen ersetzt werden kann.

Zusammenfassend kann noch einmal gesagt werden, daß bei der reinen Lipoidnephrose immer der Kurventyp 1 zu finden ist. Alles, was flacher verläuft als die Kurve 1, d.h. Typ 1-2, Typ 2 und Typ 3, weist auf eine Nephritis-Nephrose mit der schlechteren Prognose hin. Um diese klaren Aussagen machen zu können, ist es wichtig, zwischen dem IgA-Globulin und dem α_2-Makroglobulin noch weitere Proteinfraktionen zu bestimmen, wie z.B. das α_1-Lipoprotein, das wir in unseren Untersuchungsreihen bestimmt haben. HITZIGs nicht eindeutige Befunde beruhen wahrscheinlich unter anderem auch darauf, daß zwischen dem IgA-Globulin und dem Makroglobulin keine weiteren Proteine bestimmt worden sind. Es ist schade, daß wir zum Zeitpunkt der Nachuntersuchungen nicht mehr Patienten

mit einer Proteinurie zur Verfügung hatten, eine umfangreichere Untersuchungsreihe hätte wahrscheinlich zu eindeutigeren und überzeugenderen Aussagen führen können.

Zum Schluß dieser Betrachtungen möchte ich noch auf eine interessante Beobachtung aufmerksam machen: Im allgemeinen werden die kleinmolekularen Proteine in größerer Menge als die Makromaleküle über die Nieren ausgeschieden, bei den Proteinen mit einem Molekulargewicht unter 16o ooo (IgA-Globulin) kann es jedoch durchaus sein, diese Beobachtungen wurden gar nicht selten erhoben, daß größermolekulare Proteine in größerer Menge ausgeschieden werden, als kleinere Moleküle, z.B. Transferrin mehr als Albumin, Albumin mehr als α_1-saures-Glycoprotein oder IgG-Globulin mehr als Transferrin.

Anhang :

Proteine von besonderer biologischer Aktivität sind, da sie auf Grund ihres relativ niederen Molekulargewichts über die Nieren ausgeschieden werden, oft selektiv erniedrigt: Dazu gehören das Transferrin, Transcortin, Coeruloplasmin, Antistreptolysin, thyroxinbindendes Globulin, Hypertensinogen und von den Immunglobulinen besonders das IgG-Globulin. Über die Folgen des Verlusts dieser Proteinfraktionen über die Nieren ist z.T. schon früher in den entsprechenden Kapiteln berichtet worden. Wir fanden bei der quantitativen immunochemischen Bestimmung einzelner Proteinfraktionen das Coeruloplasmin 9mal erniedrigt und 7mal normal, das Transferrin war sogar nur 5mal erniedrigt bei insgesamt 16 Bestimmungen. Das IgA-Globulin war 7mal erniedrigt und 9mal im Normbereich, während das IgG-Globulin 14mal erniedrigt war und nur 2mal normale Werte zeigte (s. Abb. 53).

Protein-Fraktionen	Alb.	α_1L	α_1sG	α_2M	α_2L	β_{1A} β_{1C}	Coerul.	Transf.	IgA	IgM	IgG
normal	12	14	8	5	8	11	7	11	9	1o	2
erhöht	Ø	2	3	11	6	4	Ø	Ø	Ø	3	Ø
erniedrigt	4	Ø	5	Ø	2	1	9	5	7	3	14

Abb. 53 : Spiegel einzelner Proteinfraktionen im Serum.

Zu den letzten Befunden muß noch gesagt werden, daß alle Kinder zur Zeit der Bestimmungen mit einer Ausnahme mit Steroiden behandelt wurden.

Im Zusammenhang mit dem Verlust bestimmter Immunglobuline steht sicherlich die große Infektanfälligkeit der Kinder. In der Vorantibiotikaära waren bakterielle Infektionen, besonders die Pneumokokkenperitonitis eine der häufigsten Todesursachen der Kinder mit n.S. Da jedoch nicht alle Immunglobuline erniedrigt sind, das IgM-Globulin kann sogar erhöht sein, reicht sicherlich die teilweise herabgesetzte humorale Abwehr zur Erklärung der Infektanfälligkeit nicht aus. LINNEWEH (1951) untersuchte daher die zelluläre Abwehr bei 5 Kindern mit n.S., indem er die Phagocytosefähigkeit der Granulocyten gegenüber verschiedenen Bakterien bestimmte. Dabei zeigte sich, daß, verglichen mit normalen Kontrollgranulocyten, E. coli zu 85 %, hämolysierende Streptokokken zu 56 %, Staphylokokkus aureus zu 55 % und Pneumokokken Typ 1 nur zu 24 % von den Nephrosegranulocyten phagocytiert wurden. Diese Ergebnisse weisen auf eine beim n.S. geschwächte zelluläre Abwehr hin, so daß die Infektanfälligkeit beim n.S. kausal als ein komplexes Geschehen gedeutet werden muß.

V. BEITRAG ZUR ÄTIOLOGIE DES NEPHROTISCHEN SYNDROMS.

Zur Zeit wird die allergische Ätiologie des n.S. für die wahrscheinlichste gehalten. Eine Antigen-Antikörperreaktion mit Lokalisation in der Basalmembran konnte zum 1. Mal von MELLORS und ORTEGA (1956) mittels Fluoresceinmarkierung nachgewiesen und seitdem in mehreren Untersuchungen bestätigt werden (BURKHOLDER 1961, LANGE et al. 1963, FREEDMAN et al. 1960). LANGE et al. (1951) sowie WEDGEWOOD und JANEWAY (1953) fanden eine Herabsetzung des Serumkomplements bei Lipoidnephrose wie auch bei anderen Krankheiten, die im Rahmen einer komplementbindenden Antigen-Antikörperreaktion mit Komplementverbrauch einhergehen (z.B. Glomerulonephritis, Kollagenosen). Sie folgerten daraus eine gemeinsame Ätiologie, obwohl zu berücksichtigen ist, daß ein Teil des Komplements beim n.S. mit der Proteinurie verloren gehen kann. In unserer Untersuchungsreihe wurde nur bei 50 % der Patienten mit Proteinurie Komplement im Urin ausgeschieden.

Die Untersuchungen von LANGE et al. (s.o.) sind nicht unbestritten geblieben. So haben viele Autoren (KEITH N. DRUMMOND et al., 1966) normale Komplementspiegel im Serum von Patienten mit reiner Lipoidnephrose gefunden. Diese Autoren schließen aus ihren Ergebnissen, daß immunologische Vorgänge wahrscheinlich bei der Mehrzahl der Kinder mit n.S. keine Rolle spielen.
Abb. 54 zeigt die Ergebnisse unserer Untersuchungen. Bei 12 Patienten wurde 16mal das β_1A/β_1C-Globulin mit der zweidimensionalen Immunodiffusion nach Ouchterlony im Serum bestimmt. 11mal fanden wir normale, 4mal sogar erhöhte Werte und nur 1mal einen erniedrigten Wert. Bei 7 Patienten wurde jeweils das Gesamtkomplement bestimmt, nach der von Kwapinsky angegebenen Methode. Hierbei waren die Werte 4mal im Normbereich

und 3mal erniedrigt. Auch unsere Ergebnisse zeigen, daß in der Regel die Komplementspiegel im Serum beim n.S. des Kindesalters normal sind, so daß es uns nicht gelungen ist, mit ihrer Hilfe die allergische Ätiologie des nephrotischen Syndroms zu stützen.

Komplement	Anzahl der Patienten	Anzahl der Bestimmungen	Komplementspiegel im Serum		
			norm.	erhöht	erniedrigt
Gesamtk.	7	7	4	Ø	3
β_1A/β_1C	12	16	11	4	1

Abb. 54: Komplementspiegel im Serum einiger unserer Kinder mit nephrotischem Syndrom. Bei 7 Kindern wurde das Gesamtkomplement nach der Methode von Kwapinsky (Norm 9o - 94 %) bestimmt; bei 12 anderen Kindern bestimmten wir das β_1A/β_1C-Globulin.

VI. KRITISCHE BETRACHTUNG VON THERAPIE UND VERLAUF DES NEPHROTISCHEN SYNDROMS IM KINDESALTER

Noch vor etwa 2Jahrzehnten beschränkte sich bekanntlich die Therapie des n.S. im Kindesalter im Wesentlichen auf diuretische Maßnahmen und auf Versuche, mittels eiweißreicher Kost die hohen Proteinverluste durch den Harn einigermaßen zu kompensieren (LORENZ 1967).

Heute stellt die Behandlung mit ActH und/oder Nebennierenrindensteroiden die wirksamste Therapie des n.S. dar. Sie wurde 1950 von FARNSWORTH sowie LUETSCHER et al. (1950, 1951) eingeführt, wobei die Autoren von der Vorstellung ausgingen, die Antigen-Antikörperreaktion, die wie oben beschrieben bei der Auslösung eines n.S. eine entscheidende Rolle spielen soll, ursächlich zu beeinflussen.

Als das Therapeutikum 1. Ordnung hat sich inzwischen im Wettstreit zwischen ActH und Glucocorticoiden allgemein die Steroidbehandlung durchgesetzt. Nur wenige Autoren, wie LANGE und Mitarbeiter, empfehlen noch ActH-Gaben im Frühstadium des n.S. zur Einleitung der Diurese. Über Angriffspunkt und Wirkungsweise der Corticoide im Organismus gibt es bis heute noch keine völligeKlarheit. Abb. 55 zeigt uns die bisher bekannten Wirkmechanismen der Glucocorticoide.

Wirkmechanismus der Glucocorticoide:

I. Hemmung der mesenchymalen Reaktion:
   1. Bindegewebsbildung } = Gewebsproliferation
   2. Histiozytenbildung }
II. Hemmung der Lymphozytenbildung:
   1. Abwehrminderung (daher Antibiotika)
   2. Antiallergische Wirkung
III. Gluconeogenese aus Aminosäuren in der Leber:
   Steroiddiabetes
IV. Mineralcorticoidwirkung:
   1. Na- und H_2O-Retention (Oedeme, RR ↑)
   2. Hypokaliaemie
V. Fettansatz; Leberverfettung
VI. Entzündungshemmung
VII. Thromboembolische Prozesse
VIII. Cushing-Syndrom: Eosinopenie etc.
IX. Pilzinfektionen
X. Wilde Ausbreitung des Herpes
XI. Steroidfieber
XII. Psyche:
   1. Erregung
   2. Depression

Abb. 55 : Wirkmechanismus der Glucocorticoide.

Aus Abb. 55 lassen sich auch schon die evtl. auftretenden Nebenerscheinungen einer Langzeitsteroidtherapie ablesen (s.u.).

Alle unsere Patienten wurden mit einer Ausnahme mit Steroiden behandelt (98 %). Etwa 17 % der Kinder haben zeitweise auch ActH bekommen (s. Abb. 56). 4 Kinder wurden in Kombination mit Steroiden mit Imurel, einem Immunsuppressivum, behandelt (s.u.).

Medikament	Zahl der Pat.	%
ACTH	9	17,6
Steroide	50	98
Imurel ®	4	7,8

Abb. 56 : Medikamente.

Zur Beurteilung der Behandlungsergebnisse unserer Kinder mit n.S. übernehmen wir die von ADAMS et al. (1962) aufgestellte Unterteilung in 4 Gruppen:

Gruppe A : Vollkommene Remission: Keine Oedeme
keine Proteinurie
Normales Serumalbumin
Normales Serumcholesterin

Gruppe B : Nicht ganz vollkommene Remission : Keine Oedeme
Proteinurie < 3,5g/die
Serumalbumin > 2,5 g%
Serumcholesterin < 35o mg%

Gruppe C : Teilremission : Keine Oedeme
Praktisch keine Verbesserung der biochemischen Veränderungen.

Gruppe D : Keine Wirkung : Oedeme bleiben bestehen, praktisch keine Verbesserung der biochemischen Veränderungen.

Außerdem werden die Kinder noch nach ihrer Ansprechbarkeit auf die Steroidtherapie in folgende Gruppen eingeteilt:
Responder, Non-Responder, Frequent-Relapser.

Weiterhin werden die Behandlungsergebnisse für die reine Lipoidnephrose und für die Mischform getrennt untersucht.

Die Langzeitbehandlung wird heute in großem Umfang empfohlen (GENOVA, LANGE, Mc. LAREN, SKWARA u.a.) und dürfte derzeit für die Erreichung und Erhaltung des Therapieerfolges und zur möglichen Verhütung von Rezidiven die beste Gewähr bieten.

Eine Therapie mit Hormonen von 3 - 4 Wochen oder längerer Dauer mit oder ohne nachfolgende intermittierende oder kontinuierliche Behandlung wird als Langzeitbehandlung definiert.

Abb. 57 zeigt, daß 98 % unserer Kinder mit einer Langzeittherapie behandelt wurden. Ein Kind konnte auf Grund von Hypertension und Rest-N-Erhöhung nur 5 Tage mit Steroiden behandelt werden.

Art d. Therapie	Anzahl der Patienten	%
Langzeit-Ther.	49	98
Kurzzeit-Ther.	1	2

Abb. 57: Art der Therapiedurchführung.

Die Langzeittherapie bestand in einer initialen Dauertherapie von durchschnittlich 24 Tagen (3 - 4 Wochen), der sich eine intermittierende Therapie mit Gabe der Medikamente an 3 oder 4 Tagen der Woche von unterschiedlicher Dauer je nach Bedarf anschloß. Die Dauer der Gesamttherapie betrug im Durchschnitt 2 2/12 Jahre (maximal 8 Jahre).

48 von 51 Kindern sprachen auf die Steroidtherapie an, eines dieser Kinder nur bei der Ersterkrankung, während es beim 1. Rezidiv gegen Steroide resistent war. Außerdem waren noch 3 weitere Kinder von Beginn an resistent gegen die Steroidtherapie. 8 der Kinder, die auf Steroide ansprachen, gehören in die Gruppe der "Frequent-Relapser" (s. Abb. 58). Es wurden bis zu 5 Rezidive beobachtet, denen in der Regel ein banaler respiratorischer Infekt vorausging.

Ansprechbarkeit auf Steroide	Zahl der Patienten
Responder	48
Non-Responder	4
Frequent-Relapser	8 von 48

Abb. 58: Ansprechbarkeit auf die Steroidtherapie.

7 "Frequent-Relapser" gehören in die Gruppe A nach ADAMS, d.h. sie kamen jeweils in eine vollständige Remission nach der Steroidtherapie. Ein weiterer Fall wäre in die Gruppe B einzuordnen.

In diesem Kapitel soll vor allem auch noch über eine neuere Behandlungsmethode des n.S. mit Imurel®, ein Immunsuppressivum, berichtet werden (s.u.).

Bei 2 "Non-Responder" und 2 "Frequent-Relapser" wurde dieser Therapieversuch unternommen (Ergebnisse s.u.).

Beurteilt man zunächst nur die Erfolge der Steroidtherapie, so läßt sich unser Patientengut auf die 4 Untergruppen nach ADAMS folgendermaßen aufteilen (s. Abb. 59):
59 % der Kinder hatten eine vollständige Remission, davon waren 57 % an einer reinen Lipoidnephrose erkrankt und 1 Kind hatte eine Mischform gehabt (s.u.). 27 % der Kinder sind in die Gruppe B einzuordnen, 12 dieser Kinder waren an einer Mischform erkrankt und nur 2 an einer reinen Lipoidnephrose. 1 Mischform (familiäres n.S.) hatte außer einer Mikrohämaturie von 32 Erythrocyten/mm^3 und Esbach Bodensatz keinen pathologischen Befund. Zu den beiden Patienten mit reiner Lipoidnephrose muß jedoch gesagt werden, daß diese vorzeitig gegen Revers entlassen wurden und zur Nachuntersuchung nicht erschienen sind. Eine Mischform gehört in die Gruppe C und 6 Kinder (11 %) zeigten keine Wirkung auf die Steroidtherapie (Gruppe D nach ADAMS). 2 der in die Gruppe D gehörenden Kinder wurden mit Imurel® behandelt: eine reine Lipoidnephrose sprach prompt an und es kam zu einer vollständigen Remission, die bis jetzt anhält; eine Mischform ist nach dieser immunsuppressiven Therapie in die Gruppe C nach ADAMS einzuordnen.

Gruppeneinteilung nach ADAMS	Anzahl der Patienten	%	Klassifikation	
			Reine Form	Mischform
A	3o	58,8	29	1
B	14	27,5	2	12
C	1	2	Ø	1
D	6	11,7	2	4

Abb. 59 :Beurteilung der Behandlungsergebnisse nach ADAMS (nur Steroide).

Berücksichtigt man auch die Erfolge der Imurel®-Therapie, so kann man feststellen, daß 31 Kinder (60,8 %) in eine vollständige Remission gebracht werden konnten (s. Abb. 6o); 30 Kinder davon waren an einer reinen Lipoidnephrose erkrankt, ein Kind hatte eine Mischform, die allein durch eine Langzeitsteroidtherapie geheilt werden konnte.

Von den 31 Kindern mit vollständiger Remission haben 18 (58 %) eine bereits länger als 4 Jahre bestehende Remission. Wir konnten bei unseren Patienten nur einmal ein Spätrezidiv und zwar genau nach 4 Jahren beobachten, so daß wir geneigt sind (zwar mit Vorbehalt, denn von RAPOPORT wurden noch Rezidive nach 5 1/2, 1o und 11 Jahren beobachtet), diese Kinder als geheilt zu betrachten. Die übrigen 13 Patienten mit vollständiger Remission hatten zur Zeit der Nachuntersuchung eine Remission von 3 Monaten bis zu 3 Jahren.

Behandlungsergebnisse	Anzahl der Pat.	%	Klassifikation	
			Reine Form	Mischform
Vollkomm. Remis.	31	6o,8	3o	1
Teilremission (B u. C n.ADAMS)	16	31,4	2	14
ungeheilt	2	3,9	Ø	2
✞	2	3,9	1	1

Abb. 6O : Gesamtbehandlungsergebnisse (Steroide plus Imurel®).

Nur 2 Kinder (3,9 %) verstarben. Abb. 61 gibt uns die Klassifikation, Krankheitsdauer und Todesursache dieser Patienten an.

Zahl der Todesfälle	Klassifikation		Krankheitsdauer		Todesursache	
	Reine F.	Mischf.	ReineF.	Mischf.	Reine Form	Mischform
2	1	1	5 Mon.	6 Mon.	a) Sinus-thrombose	a) Pankreas-nekrose
					b) Hirnödem	b) Eklampt. Krämpfe
					c) Lungen-embolie	c) Herzhyper-trophie
						d) Hirnödem

Abb. 61: Todesfälle.

Exacerbationen oder Rezidive durch Infekte traten bei 53 % der Kinder auf. Es handelte sich in der Regel um banale Infekte der oberen Luftwege, nur einmal war eine Gastroenteritis der auslösende Faktor. Zweimal kam es nach einer TE bzw. AT zur Exacerbation.

Bei der intermittierenden Steroidtherapie kam es je - weils zu Beginn der Steroidgabe bei 16 Patienten (31 %) zur Verschlechterung der Proteinurie mit vorübergehend deutlichem Anstieg der Esbachwerte.
Abb. 62 zeigt uns die Nebenwirkungen der Langzeitsteroidtherapie bei unseren Patienten. Alle Kinder bekamen ein Cushing-Syndrom, nur einmal stellte sich am 16. Therapietag ein Steroiddiabetes ein, der jedoch diätisch beherrscht werden konnte.

Nebenwirkung der Steroidtherapie	Anzahl der Patienten	%
Cushing-Syndrom	51	1oo !
Diabetes mellitus (Steroiddiabetes)	1	2

Abb. 62 : Nebenwirkungen der Langzeit-Steroidtherapie bei unseren Patienten mit nephrotischem Syndrom.

Auch konnten wir ein Zurückbleiben des Knochenalters um 2 Jahre und mehr beobachten.

Anschließend sollen noch einmal zusammenhängend die Verläufe der reinen Lipoidnephrose bzw. Nephritis-Nephrose jeweils für sich getrennt dargestellt werden. Wendet man allein auf die 18 Mischformen die Einteilung nach ätiologischen Prinzipien an (LINNEWEH 1968), so findet man die in Abb. 63 dargestellte Aufteilung.

Einteilung nach ätiologischen Prinzipien	Zahl der Patienten
n.S. im Verlauf einer subakuten bzw. chron. Glomerulonephritis	15
n.S. bei Purpura anaphylactoidea (Schönlein-Henoch)	2
Toxische Nephrosen (Bienenstiche)	1

Abb. 63 : Einteilung der Mischformen nach ätiologischen Prinzipien.

Mit einer Ausnahme wurden alle Mischformen mit Steroiden behandelt. Ein Kind befindet sich zur Zeit in einer vollständigen Remission, bei einem anderen Fall (familiäres n.S.) besteht zur Zeit nur noch eine Erythrozyturie von 32 pro mm^3 und eine minimale Eiweißausscheidung (Bodensatz nach Esbach).

Ein Patient mit einer Mischform verstarb (s.o.), da Hypertension und Hyperazotaemie bestanden, konnten die Steroide nur 5 Tage gegeben werden. Mit 3 Ausnahmen sprachen die übrigen Patienten alle auf die Steroidtherapie an (s. Abb. 64).

Behandlungsergebnisse	Zahl d. Pat.	%
Vollkommene Remission	1	5,6
Teilremission (B und C nach ADAMS)	14	77,8
ungeheilt	2	11,2
✠	1	5,6

Abb. 64: Therapieerfolge bei unseren Mischformen.

Ein Non-Responder zeigte nach zusätzlicher Imurel ^{R} - Therapie (s.u.) eine deutliche Besserung. Es kam bei 12 Patienten zu einer nicht ganz vollkommenen Remission (Gruppe B nach ADAMS), bei 2 Patienten trat eine Teilremission (Gruppe C nach ADAMS) ein. Unter den 12 Kindern der Gruppe Bbefindet sich ein Frequent-Relapser, der zur Zeit mit Imurel ^{R} und Steroiden (s.u.) behandelt wird (LINNEWEH).

Alle 33 Patienten mit reiner Lipoidnephrose wurden mit Steroiden behandelt. Ein Kind verstarb während des 1. Rezidivs, während es bei der Ersterkrankung zu einer vollständigen Remission nach der Steroidtherapie gekommen war. 30 Kinder befinden sich zur Zeit in einer vollständigen Remission, eins dieser Kinder war gegen Steroide resistent und kam erst nach einer Imurel ^{R} -Therapie in eine vollständige Remission. Die übrigen Ergebnisse sind schon zuvor eindeutig geschildert worden.

Einige empirisch gefundenen Richtlinien zur Steroidtherapie des n.S. sollen in den nun folgenden Äußerungen dargelegt werden: Es ist zweckmäßig, mit der Hormonbehandlung möglichst frühzeitig zu beginnen. Nur LAWSON und Mitarbeiter sehen keine Vorteile in einer Frühbehandlung. Von entscheidender Wichtigkeit ist

die jeweils den individuellen Erfordernissen angepaßte Dosis. Eine Dosis von 1-2 mg/kg-Körpergewicht hilft zwar in den meisten Fällen, jedoch trat bei einigen Patienten erst bei einer Dosissteigerung auf 3-5 mg/kg-Körpergewicht eine entscheidende Besserung ein. Diese Beobachtungen konnten auch bei der Mischform gemacht werden (LINNEWEH). Die Steigerung der Steroiddosis half jedoch nicht immer.

Wichtig ist ferner, die initiale Dauertherapie nicht zu früh abzubrechen, da es dabei leicht zur Exacerbation kommt. Etwa 3 - 4 Wochen reichen in der Regel aus, manchmal jedoch sind auch mehrere Wochen notwendig. Die intermittierende Therapie darf ebenfalls nicht zu früh abgebrochen werden, da besonders bei banalen infekten Rezidivgefahr besteht. Es wird teilweise sogar empfohlen, während eines Infekts vorübergehend wieder zur Dauertherapie zurückzukehren. Auch eine zu rasche Senkung der Dosis ist wegen der Exacerbations- bzw. Rezidivgefahr zu vermeiden. Die besten Erfolge wurden erzielt, wenn über 2 - 3 Jahre und länger die intermittierende Therapie fortgesetzt wurde. Es ist sicherlich falsch, bei eingetretener vollständiger Remission die Therapie abzusetzen. Wir konnten weiterhin feststellen, daß die bei Kindern gehäuft auftretenden Infektionskrankheiten fast nie zur Exacerbation oder zum Rezidiv führten, wohl aber banale besonders respiratorische Infekte (s.o.). Bei den Mischformen führt eine Dauertherapie leicht zur Hypertension und Hyperacotämie, so daß die Therapie abgesetzt werden muß. In diesen Fällen ist es in der Regel möglich, die Therapie nach Normalisierung der Nebenerscheinungen wie Hyperacotämie etc. intermittierend fortzusetzen, ohne daß es zu Komplikationen kommt.

Interessant ist, daß es bei einem Kind im Alter von 9 1/2 Jahren nach mehreren Bienenstichen zur Nephritis-

Nephrose kam, während sich bei einem anderen 8 1/2-jährigen Patienten ebenfalls nach Bienenstichen eine reine Lipoidnephrose ausbildete. Bei dem Patienten mit der Mischform bestanden gleichzeitig erheblich zerklüftete Tonsillen, auch war eine allergische Familien- und Eigenanamnese zu erheben.

Bei einem anderen Kind kam es nach einer über 3 Jahre lege artis durchgeführten Steroidtherapie 1 Jahr nach vollständigem Absetzen der Medikamente, d.h. genau nach 4 Jahren, zu einem Spätrezidiv. Bei einem weiteren Fall kam es nach 2-jähriger Gesamttherapie 8 Wochen nach Absetzen der Steroide zu einem Rezidiv.

Die von FARNSWORTH et al. 1950 eingeführte Steroidtherapie brachte einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung des n.S. im Kindesalter. Wie oben gezeigt wurde, konnten 60,8 % der Kinder in eine vollständige Remission gebracht werden und nur 3,9 % der Kinder verstarben. Abb. 65 (Bl. 82) zeigt einige Vergleichsdaten aus der Literatur, die vor und nach Einführung der Steroidtherapie aufgestellt wurden.

Inzwischen haben sich jedoch neue Probleme bezüglich der Therapie des n.S. herauskristallisiert. Was soll mit den Kindern geschehen, die resistent gegen Steroide sind oder bei denen bedrohliche Komplikationen von Seiten der Steroidtherapie wie Cushing-Syndrom mit Hypertension und Hyperacotämie eine Weiterführung dieser Behandlung verbieten ? Auch bilden die Frequent-Relapser ein schwieriges therapeutisches Problem.

In diesen schwierigen Fällen hat eine Anzahl von Autoren, wie aus der Literatur ersichtlich, Cytostatica angewandt. Sie gingen dabei von der Vorstellung aus, daß die immunsuppressive Wirkung dieser Medikamente zum Ziele führen könne.

Autor	Ort	Zeitraum	Zahl	gut		ungeheilt		†	
				Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
BARNESS (195o)	Boston	1926-38 (Vor-Chemother.)	4o	17	42,5	6	15	17	42,5
		1939-42 (Sulfonamide)	32	9	28	2	7	21	65
		1943-48 (Penicillin)	64	18	28	17	27	29	45
SCHWARZ, KOHN WEIENER	New York	1922-1942	4o	12	3o	6	15	22	55
LAWSON (196o)	London	1917-38 (Vor-Chemother.)	78	41	53	-	-	37	47
		1945-57 no steroids	62	33	53	9	15	2o	32
		steroids	4o	16	4o	6	15	18	45
ARNEIL (1961)	Glasgow	1929-36 (salzarm, Vorsulf.)	11	3	28	4	36	4	36
		1937-45 (Sulfon.)	41	13	32	14	34	14	34
		1946-5o (Penic. etc.)	37	18	48	5	14	14	38
		1951-55 (Steroid, ACTH)	53	26	42	18	39	9	19
		1955-57 (Prednisolon)	22	14	64	6	27	2	9
TODD (1957)	Liver-pool	1948-55 (5o% Steroide)	32	14	44	7	22	11	34
TODD, BOUTON	"	1956-64 (Steroide)	38	3o	78	4	11	4	11
			59o	264	44	1o4	18	222	38

Abb. 65 : Behandlungsergebnisse mit Cytostatica;
Vergleichsdaten aus der Literatur.

Schon 1952 wurden erstmals von KELLEY und PANOS alkylierende Substanzen beim n.S. eingesetzt. Es wurden gute Erfolge in 9 von 13 Fällen mit N-Lost erzielt. Andere Autoren berichten in den folgenden Jahren ebenfalls über gute therapeutische Resultate mit N-Lost (LESTINA, FREEMAN, WILSON, TAYLOR).

1958 fand einer dieser Autoren, daß eine kombinierte Therapie mit Steroiden noch wirksamer sei. Wohlgemerkt, es wurde diese eingreifende Therapie nur dann vorgenommen, wenn Steroide allein nicht zum Ziel führten. Außer N-Lost wurden auch Cyclophosphamid und Chlorambucil jeweils in Kombination mit Steroiden verabreicht. Bei WARREN, GRUPE et al. (1966) führte die kombinierte Therapie jeweils zum Erfolg, während ohne Steroide in 7 Fällen kein Erfolg eintrat. Da, wie aus der Literatur ersichtlich, die Erfolge der cytostatischen Behandlung beim n.S. nicht von der Hand zu weisen sind, jedoch andererseits die bedrohlichen Nebenwirkungen dem Arzt äußerste Zurückhaltung in der Anwendung auferlegen, bemühen sich schon seit langem einige Forscher darum, ein Medikament mit geringeren Nebenwirkungen auf das Allgemeinbefinden, den Gastrointestinaltrakt und das Knochenmark zu entwickeln, das, falls notwendig, in größerem Umfange und gefahrloser in der Therapie des n.S. eingesetzt werden könnte.

Imurel (R)-Therapie:

Das Azathioprin (Imuran$^{(R)}$, Imurel$^{(R)}$), ein Derivat des 6-Merkaptopurins, scheint ein Antimetabolit mit den derzeit geringsten Nebenwirkungen zu sein. Es wird erst auf Zellniveau gespalten und setzt lokal 6-Merkaptopurin frei. Die Unterdrückung der Immunreaktion und die depressive Wirkung auf das Knochenmark sind daher voneinander unabhängig (RHOMBERG,

SIEGENTHALER). Diese Autoren geben an, daß, wenn eine tägliche Dosis von 1oo - 15o mg nicht überschritten wird, das Medikament über viele Monate ohne Auftreten toxischer Symptome gegeben werden kann. Als Nebenwirkungen bei höherer Dosierung werden eine Hemmung der Leukopoese, Anorexie, Überlkeit und Veränderungen der Schleimhäute angegeben. Therapeutische Erfolge traten bei RHOMBERG und SIEGENTHALER (1967) nur etwa in 50 % der Fälle ein. Das Imurel(R) ist, in Kombination mit Steroiden, noch von einigen anderen Autoren erprobt worden (GRAZIANI 1965, WEST 1965, SHEARN 1965, ADAMS 1966).

Von ADAMS wurden bei Patienten, die entweder auf Steroide allein keinen Effekt zeigten oder sich als steroidintolerant erwiesen hatten, folgende Resultate erzielt: Vollständige Remission in 3 von 5 Fällen, 1 Fall unverändert und 1 Fall schlechter. Komplikationen von seiten der Therapie wurden nicht beobachtet. Die meisten Autoren geben wie RHOMBERG et al. einen therapeutischen Erfolg bei etwa 50 % der Fälle an.

Wir behandelten 2 Non-Responder und 2 Frequent-Relapser mit Imurel(R) in Kombination mit Steroiden. Die beiden Gruppen bestanden jeweils aus einer reinen Lipoidnephrose und einer Mischform. Das Imurel(R) wurde in einer Dosierung von 1,5mg/kg-Körpergewicht verabreicht. Folgende Resultate wurden erzielt: Ein Non-Responder, eine reine Lipoidnephrose nach Zentropilintoxikation, kam nach einer 87-tägigen kombinierten Therapie (Imurel(R) plus Steroid) in eine vollständige Remission, die jetzt bereits 4 Monate besteht; ein weiterer Non-Responder, bei dem gleichzeitig hochgradige Steroidnebenwirkungen bestanden, zeigte eine deutliche Besserung nach der Imurel(R)-Therapie. Über den Erfolg der

Imurel(R)-Therapie bei den beiden Frequent-Relapser ist noch keine endgültige Aussage zu machen, da die Beobachtungszeit noch zu kurz ist. Es kann jedoch soviel gesagt werden, daß beide während eines banalen Infektes kein Rezidiv bzw. keine Exacerbation bekamen, was unter der alleinigen Steroidtherapie fast immer der Fall gewesen war.

Auch unsere Befunde bstätigen, daß die Imurel(R)-Therapie durchaus eine Bereicherung der Therapie des n.S. im Kindesalter bedeutet. Komplikationen von Seiten der Imurel(R)-Therapie wurden in keinem Fall beobachtet. Es muß jedoch nochmals betont werden, daß auch heute eine cytostatische Therapie des n.S. nur dann indiziert ist, wenn die Steroide allein nicht zum Ziel führen oder kontraindiziert sind.

Abschließend möchte ich noch kurz die übrigen therapeutischen Maßnahmen beim n.S. erwähnen. Alle Kinder bekommen eine kochsalzzusatzfreie und, sofern keine Hyperalotämie besteht, eiweißreiche (ca. 2 - 3 g Eiweiß/kg-Körpergewicht) Diät.

Zur Bekämpfung von Infektionen verwenden wir meist Penicillin in einer Dosierung von 200000IE bis maximal 800000IE pro die. Das Antibiotikum wird entweder dauernd oder intermittierend mit der Steroidmedikation verabreicht. Während Infekten soll es prophylaktisch genommen werden.

Wenn die Steroide zur Oedembehandlung nicht ausreichen, werden Diuretika und Bluttransfusionen bzw. Infusionen anderer makromolekularer Substanzen verabreicht.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Nach einem historischen Überblick wird einleitend die Pathogenese der Kardinalsymptome des n.S. im Kindesalter: Proteinurie, Oedeme, Hypoproteinaemie, Dysproteinaemie und Hyperlipaemie diskutiert. Anschließend folgt eine kritische Betrachtung der klinischen und chemischen Befunde unserer Patienten mit n.S., die von 1955 bis Anfang 1968 stationär in der Universitäts-Kinderklinik Marburg behandelt worden sind. Die Resultate wurden jeweils den Ergebnissen der Literatur gegenübergestellt. 51 Kinder wurden im o.g. Zeitraum wegen eines n.S. stationär behandelt. Davon waren 33 Kinder an einer reinen Lipoidnephrose erkrankt und 18 an einer Nephritis-Nephrose.

Die differentialdiagnostische Unterscheidung zwischen reiner Lipoidnephrose und Nephritis-Nephrose ist nach klinischen Kriterien nicht immer leicht, ja manchmal sogar unmöglich, zumindest haftet ihr in vielen Fällen ein beträchtlicher Unsicherheitsfaktor an. Da es jedoch im Hinblick auf die Prognose und Therapie des n.S. von entscheidender Bedeutung ist, klar zwischen reiner Lipoidnephrose und Mischform unterscheiden zu können, denn die Mischform hat eindeutig die schlechtere Prognose, ist man schon seit langem bestrebt, auf anderen Wegen zum Ziel zu gelangen. Hier wäre zunächst die Nierenbiopsie zu nennen. In dieser Arbeit wird eine weitere Methode, mit deren Hilfe diagnostische und prognostische Aussagen über das n.S. im Kindesalter möglich sind, erörtert.

Es handelt sich um die Clearance spezifischer Plasmaproteinfraktionen. Bei 10 Kindern mit Proteinurie wurden 13 Protein-Clearancebestimmungen vorgenommen und die Ergebnisse zu den klinischen Daten in Beziehung ge-

setzt. Es wurde untersucht, ob die im Kindesalter nicht ganz ungefährliche Nierenbiopsie durch Protein-Clearanceuntersuchungen ersetzt werden kann.
Es wurden folgende Proteinfraktionen sowohl im Serum als auch im Urin quantitativ bestimmt: Albumin, α_1-Lipoprotein, α_1-saures-Glykoprotein, α_2-Makroglobulin, $\alpha_2(\beta)$-Lipoprotein, β_{1A}/β_{1C}-Globulin, Coeruloplasmin, Transferrin, IgA, IgM- und IgG-Globulin. Die einzelnen Fraktionen wurden mit der zweidimensionalen Immunodiffusion nach OUCHTERLONY bestimmt. Zur Ausschaltung von Unregelmäßigkeiten in der Diffusion wurde bei jeder Bestimmung ein Normalserum mitgeführt. Die Resultate wurden sowohl im Serum als auch im Urin als Titerstufen des Normalserums angegeben. Anschließend wurde die Clearance nach der Gleichung von van SLYKE für jedes einzelne Protein berechnet. Die erhaltenen Werte wurden in % der Albumin-Clearance (Albumin-Clearance = 1oo %) umgerechnet und gegen die Molekulargewichte in doppelt logarithmischem Koordinatensystem aufgetragen (Abb. 41 - 51). In Anlehnung an den Vorschlag von SQUIRE und SOOTHILL wurden 4 Typen der graphisch dargestellten Kurven unterschieden: Typ 1, Typ 1-2, Typ 2, Typ 3. Setzt man die klinische Diagnose zum jeweiligen Clearancetyp in Beziehung, so kann man feststellen, daß gute Korrelationen zwischen den Clearancebefunden und den klinischen Diagnosen bestehen. Bei der reinen Lipoidnephrose ist immer der Kurventyp 1 zu finden. Alles, was flacher verläuft als die Kurve 1, d.h. Typ 1-2, Typ 2 und Typ 3, weist auf eine Nephritis-Nephrose mit der schlechteren Prognose hin. Es ist, wie an Hand dieser Untersuchungen gezeigt wurde, durchaus möglich, aus dem Kurventyp bei den Protein-Clearanceuntersuchungen diagnostische und vor allem prognostische Aussagen zu machen. Auch wir möchten daher annehmen, daß die Nie-

renbiopsie, zumal sie im Kindesalter nicht ganz ungefährlich ist, durch Protein-Clearanceuntersuchungen ersetzt werden kann. Um diese klaren Aussagen machen zu können, ist es wichtig, zwischen dem IgA-Globulin und dem α_2-Makroglobulin noch weitere Proteinfraktionen zu bestimmen, wie z.B. das α_1-Lipoprotein, das wir in unseren Untersuchungsreihen bestimmt haben.

Die Bestimmung des Komplementspiegels im Serum zeigte in der Regel normale Werte, so daß es uns nicht gelungen ist, mit seiner Hilfe die allergische Ätiologie des nephrotischen Syndroms zu stützen.

Den Abschluß bildet eine kritische Betrachtung von Therapie und Verlauf des n.S. im Kindesalter. Die von FARNSWORTH et al. 1950 eingeführte Steroidtherapie brachte einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung des n.S., 60,8 % unserer Kinder kamen nach einer Steroidlangzeitbehandlung in eine vollständige Remission.

Inzwischen haben sich jedoch neue Probleme bezüglich der Therapie des n.S. ergeben. Wie soll bei Steroidresistenz, Unverträglichkeit gegenüber Steroide und häufigen Rezidiven therapiert werden ? Es wird über einen cytostatischen Behandlungsversuch mit Azathioprin (Imuran$^{(R)}$, Imurel$^{(R)}$) bei 2 Non-Responder und 2 Frequent-Relapser berichtet. Azathioprin, ein Derivat des 6-Merkaptopurins, scheint ein Antimetabolit mit den derzeit geringsten Nebenwirkungen zu sein. Bei einer Dosierung von 1,5 mg pro kg Körpergewicht und jeweils in Kombination mit Steroiden verabreicht wurden in keinem Fall Komplikationen beobachtet. Ein Non-Responder kam in eine bis jetzt anhaltende vollständige Remission. Ein weiterer Non-Responder zeigte eine deutliche Besserung. Die beiden Frequent-Relapser bekamen während eines banalen Infektes kein Rezidiv, was unter der alleinigen Steroidtherapie fast immer der Fall war.

So kann die Imurel$^{(R)}$-Therapie durchaus als eine Bereicherung der Therapie des n.S. im Kindesalter betrachtet werden. Es muß jedoch betont werden, daß eine cytostatische Therapie des n.S. nur dann indiziert ist, wenn die Steroide allein nicht zum Ziel führen oder kontraindiziert sind.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAMS, D., A.GORDON, M.MAXWELL: Imuran treatment of renal disease. Clin. Res. 14, 152 (1966).

2. ARNEIL, G.C.: 164 children with nephrosis. Lancet 1961 II, 11o3.

3. BELL, E.T.: Lipoidnephrosis. Amer.J.Path. 5, 587 (1929).

4. BLÄKER, F.: Cytostatische Behandlung nicht maligner Erkrankungen. Mschr. Kinderheilk. 115 (1967).

5. BLAINEY, J.D., D.B.BREWER, J.HARDWICKE and J.F.SOOTHILL: The nephrotic syndrome. Diagnosis by renal biopsy and biochemical and immunological analyses related to the response to steroid therapy. Quart. J.Med. 29, 235 (196o).

6. BRADLEY, S.E. and C.J.TYSON: The nephrotic syndrome. New.Engl.J.Med. 238, 223, 26o (1948).

7. BURKHOLDER, P.M.: Complement fixation in diseased tissues. J. exp.Med. 114, 6o5 (1961).

8. CAMERON, J.S., R.H.R.WHITE: Selectivity of proteinuria in children with the nephrotic syndrome. The Lancet 1, 463 (1965).

9. CHINARD, F.P., H.D.LAUSON, H.A.EDER, R.L.GREIF and A.HILLER: A study of the mechanism of proteinuria in patients with the nephrotic syndrome. J.clin.Invest. 33, 621 (1954).

1o. CORNFELD, D., W.SCHWARTZ: A long-term study of children treated with corticosteroids. J. Pediat. 68, 5o7 (1966).

11. COTTIER, P.: Allgemeine Bedeutung der Clearance-methoden. Schweiz.med.Wschr. 93, 1759 (1963).

12. DRUMOND, K.N., A.F.MICHAEL, R.A.GOOD, R.L.VERNIER: The nephrotic syndrome of childhood: immunologic, clinical and pathologic correlations. J. clin. Invest. 45 (1966).

13. EHRICH, W.E.: Nephritis und Nephrose beim Menschen und im Experiment nebst einem Beitrag zur funktionellen Struktur der Nieren. Klin. Wschr. 35, 1149 (1957).

14. EPSTEIN, A.A.: Concerning the causation of edema in chronic parenchymatous nephritis; methods for its alleviation. Amer.J.med.Sci. 154, 638 (1917).

15. FARNSWORTH, E.B.: Metabolic changes associated with administration of adrenocorticotropin in the nephrotic syndrome. Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 14, 6o (195o)

16. FEER, E., G.JOPPICH: Lehrbuch der Kinderheilkunde. 21. Auflage: Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1966.

17. FREEDMAN, P., J.H.PETERS and R.M.KARK: Localization of γ-Globuline in the diseased kidney. Arch.intern.Med. 1o5, 524 (196o).

18. GAUTIER, E., R.HABIB: Das nephrotische Syndrom. Handbuch der Kinderheilkunde VII, Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.

19. GEKLE, D.: Zur Pathogenese der Proteinurie beim nephrotischen Syndrom und ein Erklärungsversuch der Hypercholesterinämie. Mschr. Kinderheilk. 115, 161 (1967).

2o. GITLIN, D. and C.A.JANEWAY: An immunochemical study of the albumins of serum, urine, ascitic fluid and edema fluid in the nephrotic syndrome. J.clin.Invest. 31, 223 (1952).

21. GITLIN, D., C.A.JANEWAY and L.E.FARR: Studies on the metabolism of the plasma proteins in the nephrotic syndrome. I. albumin, gamma-globulin and iron binding globulin. J.clin.Invest. 35, 44 (1956).

22. GRAZIANI, H.G.? N.C.KRAMER, A.E.PARRISH: Effect of azathioprine on glomerulonephritis. Clin. Res. 13, 3o7 (1965).

23. GREGOIRE, F., C.MALMENDIER and P.P.LAMBERT: The mechanism of proteinuria, and a study of the effect of hormonal therapy in the nephrotic syndrome. Amer.J.Med. 25, 516 (1958).

24. GRUPE, W.E., W.HEYMANN: Cytotoxic drugs in steroid-resistant renal disease: alkylating and antimetabolic agents in the treatment of nephrotic syndrome, lupus nephritis, chronic glomerulonephritis and purpura nephritis in children. Amer.J.Dis.Child. 112, 448 (1966).

25. HARDWICKE, J. and J.R.SQIRE: The relationship between plasma albumin concentration and protein excretion in patients with proteinuria. Clin.Sci. 14, 5o9 (1955).

26. HEYMANN, W. and D.B.HACKEL: Role of liver in pathogenesis of experimental nephrotic hyperlipemia. Metabolism 4, 258 (1955)

27. HEYMANN, W. and J.L.P.HUNTER: Importance of early treatment of the nephrotic syndrome. J.Amer.med.Ass. 175, 563 (1961).

28. HITZIG, W.H.: Die Plasmaproteine in der klinischen Medizin. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1963.

29. HITZIG, W.H.: Proteinbefunde beim nephrotischen Syndrom. Dtsch.Med.Wschr. 92, 34 (1967).

3o. HITZIG, W.H., S.AURICCHIO, J.-L.BENNINGER: Clearance spezifischer Plasmaproteinfraktionen bei Nierenleiden. Klin. Wschr. 43, 1154 (1965).

31. HUTH, E.: Nephrose-Heilungen nach Masern. Arch. Kinderheilk. 168, 178 (1963).

32. KAITZ, A.L.: Albumin metabolism in nephrotic adults. J.Lab.clin.Med. 53, 186 (1959).

33. LINNEWEH, F.: Zur Regulation des Calciumspiegels im Blute. Klin. Wschr. 18, 35o (1939).

34. LINNEWEH, F.: Nephrose und Infekt. Med. Klin. 44, 1333 (1949).

35. LINNEWEH, F.: Klinisch-experimentelle Studien zur Pathogenese der genuinen Nephrose. II. Mitt. Über die Ursachen der Infektanfälligkeit. Dtsch. med. Wschr. 76, 793 (1951).

36. IV.Mitt. Das Verhalten der Blut-Albumin-Fraktion bei Blut- und Plasmazufuhr. Dtsch. med. Wschr. 76, 927 (1951)

37. LINNEWEH, F., W.TELLER: Das nephrotische Syndrom im Kindesalter.
Handbuch der Inneren Medizin, achter Band, zweiter Teil, fünfte Auflage, Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968.

38. LITMAN, N.N., CH.L.YUILE, H.LATTA, D.GLICKLICH and F.G.SMITH: A critical Evaluation of Renal Biopsie in Children.
Amer.J.Dis.Child. 1o2, 321 (1961).

39. LORENZ, E.: Das nephrotische Syndrom im Kindesalter.
Wiener Klin.Wschr. 79, 361 (1967).

4o. MÄRKI, H.H., F.WUHRMANN: Proteinverlustsyndrome: Zur Pathogenese der Hypoproteinaemie beim nephrotischen Syndrom und beim enteralen Proteinverlust.
Schweiz.med.Wschr. 91, 1521 (1961).

41. MARSH, J.B. and D.L.DRABKIN: Metabolic channeling in experimental nephrosis. II. lipide metabolism.
J.biol.Chem. 212, 633 (1955).

42. Metabolic channeling in experimental nephrosis. V. lipide metabolism in the early stages of the disease.
J.biol.Chem. 23o, 1o83 (1958).

43. MATEER, F.M., F.A.WEIGAND, L.GREENMAN, C.J.WEBER jr., G.A.KUNKEL and T.S.DANOWSKI: Corticotropin (ACTH) therapy of nephrotic syndrome in children. I. Clinical results and effects on proteinuria in 1o6 instances.
Amer.J.Dis.Child. 93, 591 (1957).

44. MÜLLER, F.v.: Morbus Brighti.
Verh.dtsch.Ges.Path. 9, 64 (19o5).

45. MUNK, F.: Klinische Diagnostik der degenerativen Nierenerkrankungen.
Z. klin. Med. 78, 1 (1913).

46. OLIVER, J., M. MAC DOWELL and Y.C.LEE: Cellular mechanism of protein metabolism in the nephron. I. The structural aspects of proteinuria; tubular absorptions, droplet formation and the disposal of proteins.
J. exp. Med. 99, 589 (1954).

47. RANDERATH, E.: Die Entwicklung der Lehre von den Nephrosen in der pathologischen Anatomie.
Ergebn.allg.Path.path.Anat.32,91 (1937)

48. RAPP, W.: Tabellarische Synopsis der immuno-elektrophoretisch darstellbaren Serumproteine. Handbuch der Kinderheilkunde III, Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.

49. REUBI, F. und P.COTTIER: Das nephrotische Syndrom. Ergebn.inn.Med.Kinderheilk. N.F. 18, 366 (1962).

5o. RHOMBERG, F., W.SIEGENTHALER: Erfahrungen mit der immunosuppressiven Therapie in der Inneren Medizin. Schweiz.Med.Wschr. 97, 255 (1967).

51. ROHWEDDER, H.J.: Über den Mechanismus und die klinische Bedeutung der Proteinurie bei Kindern mit nephrotischem Syndrom. Arch. Kinderheilk. 166, 114 (1962).

52. ROHWEDDER, H.J.: Nephrotisches Syndrom nach Pockenschutzimpfung. Arch. Kinderheilk. 168, 178 (1963).

53. ROMINGER, E.: Nephrotisches Syndrom im Kindesalter. Arch. Kinderheilk. 165, 1o5 (1961).

54. ROSENKRANZ, A.: Möglichkeiten und Grenzen der Differenzierung der sogenannten Nephrose-Nephritis-Mischform und ihre Therapie beim Kind. Arch. Kinderheilk. 16o, 112 (1959).

55. ROSSENBECK, H.G., O.MARGRAF und D.HOFMANN: Über das infantile nephrotische Syndrom bei kongenitalerGlomerulonephritis. Dtsch.med.Wschr. 1966 I, 348.

56. ROSSI, E.: Klinik und Therapie des nephrotischen Syndroms. Schweiz.med.Wschr. 89, 537 (1959).

57. SAFRAN, J. and N.KALANT: Mechanism of hyperlipemia in experimental nephrosis. J.clin. Invest. 38, 1717 (1959).

58. SAXENA, K.M. and J.D.CRAWFORD: The treatment of nephrosis. New Engl.J.Med. 272, 522 (1965).

59. SCHULTZE, HEREMANS: Molecular Biology of Human Proteins, 1 (1966).

6o. SHEARN, M.A.: Mercaptopurine in the treatment of steroidresistant nephrotic syndrome. New Engl.J.Med. 273, 943 (1965).

61. SOOTHILL, J.F.: Estimation of eight serum proteins by a gel diffusion precipitin technique. J.Lab.clin.Med. 59, 859 (1962).

62. SOYKA, L.F.: Treatment of the nephrotic syndrome in childhood. Amer.J.Dis.Child. 113, 693 (1967)

63. SQUIRE, J.R.: The nephrotic syndrome.
Brit. med.J. 1953 II, 1389.

64. SQUIRE, J.R., J.D.BLAINEY and J.HARDWICKE: The nephrotic syndrome.
Brit. med. Bull. 13, 43 (1957).

65. SQUIRE, J.R., J.HARDWICKE and J.F.SOOTHILL: Proteinuria.
In: Renal disease (ed D.A.K.Black).
Oxford: Blackwell Sci.Publ. 1962

66. TRUNIGER, B.: Immunsuppressivtherapie bei Immun-Nephropathien.
Schweiz. med. Wschr. 97, 495 (1967).

67. WEST, C.D., N.H.HOLLAND, J.M. Mc CONVILLE, A.J. Mc ADAMS: Immunosuppressive therapy in persistent hypocomplementic glomerulonephritis and in lupus-nephritis.
J. Pediat. 67, 1113 (1965).

68. WEST, C.D., R.HONG, N.H.HOLLAND: Effect of cyclophosphamide on lipoid nephrosis in the human and on aminonucleoside nephrosis in the rat.
J. Pediat. 68, 516 (1966).

69. WHITE, R.H.R.: Observations on percutaneous renal biopsy in children.
Arch.Dis.Childh. 38, 26o (1963).

7o. WORTHEN, H.G., A.F.MICHAEL, R.L.VERNIER and R.A.GOOD: Late recurrences of the nephrotic syndrome: Recurrence after prolonged remissions induced by adrenal steroid therapy.
Amer.J.Dis.Child. 1o3, 794 (1962).

71. ZOLLINGER, H.U.: Die Morphologie der Niere beim nephrotischen Syndrom.
Schweiz.med. Wschr. 92, 735 (1962).

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Professor Dr. Fr. Linneweh, Direktor der Universitäts-Kinderklinik in Marburg, für die Überlassung des Themas dieser Arbeit sowie für seine stets hilfreiche Unterstützung.

Außerdem danke ich Herrn Professor Dr.med. W. Schiff, Hygiene-Institut, recht herzlich für die Durchführung des Ouchterlony-Tests.

Lebenslauf.

Am 4.1.1939 wurde ich als Sohn des Willy Fischer und seiner Ehefrau Marie, geborene Kattenstroth, in Hemer/Westfalen geboren. Nach 4jährigem Besuch der Volksschule in Westig besuchte ich das Märkische Gymnasium in Iserlohn, wo ich am 11. März 196o das Abitur bestand.
Mein Medizinstudium begann ich an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg i.Br. Nach bestandener naturwissenschaftlicher Vorprüfung setzte ich mein Studium an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn fort und bestand dort am 25. April 1964 das Physikum mit der Gesamtnote Gut. Am 13. Juli 1967 bestand ich das medizinische Staatsexamen mit der Gesamtnote Gut.
Während meiner Studienzeit erhielt ich das Stipendium nach dem Honnefer Modell.
Meine Medizinalassistentenzeit begann ich am 1. September 1967 in der Universitäts-Kinderklinik in Marburg, wo ich auch im November 1967 mit der Erarbeitung des hier vorliegenden Dissertationsthemas begann.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten

in Freiburg :

Bopp, Brauer, Derwort, Fischer, Fleckenstein, Göpfert, Goerttler, Holzer, Keller, Koehler, Koslowski, Lüdtke, Lüttringhaus, Puff, Rose;

in Marburg :

Beckmann, Berendes, Bickel, Bommer, Braun-Falco, Brück, Buchholz, Bücher, Dittrich, Dölle, Exner, Franke, Ganz, Gedigk, Golenhofen, Hamm, Hardewig, Hartmann, Hensel, Herrmann, Hess, Heuser, Hildebrandt, Hohorst, Jacob, Klingenberg, Knauff, Lang, Linneweh, Löhr, Lübbers, Mann, Martini, Marx, du Mesnil de Rochemont, Neubauer, Niessing, Petry, Rodeck, Rodenhäuser, Roger, Rohen, Salfeld, Sauer, Schiff, Schleyer, Schmid, Schrappe, Schürmann, Schultze, Schwaiger, Spiegelberg, Straub, Streicher, Strohmeyer, Voss, Würterle.